

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie  
Der Philipps-Universität Marburg / Lahn  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. K. J. Klose  
Klinik für Nuklearmedizin  
Kommissarischer Leiter: PD Dr. H. Höffken

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg  
in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Standort Marburg



# **Grenzwertermittlung für Thyreoglobulin in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome**

## **Inaugural-Dissertation**

zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin  
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Annika Haag** aus Bremen

Marburg, 2011

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der Philipps-Universität  
Marburg am: 26.10.2011

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. K. J. Klose  
Referent: PD Dr. H. Höffken  
Korefferent: PD Dr. Hoffmann



# Inhalt

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Schilddrüse</b>	<b>3</b>
2.1	Makroskopische und mikroskopische Anatomie	3
2.2	Funktion	4
<b>3</b>	<b>Schilddrüsenkarzinome</b>	<b>6</b>
3.1	Häufigkeit	6
3.2	Ätiologie	6
3.4	Histologische Typen	7
3.4.1	Papilläres Schilddrüsenkarzinom	7
3.4.1.1	Mikrokarzinom	8
3.4.2	Follikuläres Schilddrüsenkarzinom	9
3.4.3	Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom	10
3.4.4	Medulläres Schilddrüsenkarzinom	10
3.5	Klinisches Bild	11
3.6	Schilddrüsenkarzinome bei Kindern	11
<b>4</b>	<b>TNM-Klassifikation</b>	<b>12</b>
<b>5</b>	<b>Diagnostik</b>	<b>14</b>
5.1	Sonografie	14
5.2	Szintigrafie	14
5.3	Ganzkörperszintigrafie	15
5.4	Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)	16
5.5	Andere bildgebende Verfahren	16
<b>6</b>	<b>Thyreoglobulin (Tg)</b>	<b>17</b>
6.1	Messung des Tg	18
6.2	Antikörper gegen Tg und Tg-Wiederfindung	19
<b>7</b>	<b>Therapie</b>	<b>21</b>
7.1	Chirurgische Therapie	21
7.2	Radioiodtherapie	22
7.3	Systemische Chemotherapie	23
7.4	Medikamentöse Redifferenzierung	24
7.5	Perkutane Strahlentherapie	24

7.6	Nachsorge	24
7.6.1	Einteilung der Patienten in Risikogruppen	25
7.6.2	Weitere Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Tumorgewebe	26
<b>8</b>	<b>Patienten und Methoden</b>	<b>27</b>
8.1	Patientenstichprobe	27
8.1.1	Einschlusskriterien	27
8.1.2	Ausschlusskriterien	27
8.1.3	Patientencharakteristika	28
8.2	Datenerhebung	33
8.3	Statistische Auswertung	35
8.3.1	Definition des Tumorstatus der Patienten	36
8.3.2	Zuordnung der Tg-Werte	38
8.3.3	ROC-Kurven und die Fläche unter der Kurve	40
<b>9</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>41</b>
9.1	ROC-Kurven	41
9.1.1	ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen	42
9.1.2	Tg unter Suppressionsbedingungen bei Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“	44
9.1.3	ROC-Kurve für Tg unter Stimulationsbedingungen	46
9.1.4	ROC-Kurven für Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen bei denselben Patienten	47
9.2	Patienten mit Tg-Konzentrationen unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze, aber positivem Tumorstatus (falsch negativer Tg-Befund)	49
9.2.1	Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	51
9.2.2	Tumortypen bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	52
9.2.3	initialer Lymphknotenbefall bei Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	53
9.2.4	Alter der Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	53
9.3	Tg im Zusammenhang mit Risikofaktoren	54
9.3.1	Tg und Tumorstatus getrennt nach T-Stadium	55
9.3.2	Tg und Tumorstatus getrennt nach N-Stadium	56
9.3.3	Tg und Tumorstatus getrennt nach Tumortyp	58
9.3.4	Tg und Tumorstatus getrennt nach Alter	60

<b>10 Diskussion</b>	<b>63</b>
10.1 Tg unter Suppressionsbedingungen	65
10.1.1 ROC-Kurven der Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“	67
10.2 ROC-Kurven für Tg unter Stimulationsbedingungen	69
10.2.1 ROC-Kurven von Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen gemessen bei denselben Patienten	69
10.3 Bezug der ROC-Kurven dieser Studie zur Literatur	71
10.4 Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden unter Suppressions- bedingungen	78
10.4.1 Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	78
10.4.2 Tumortypen bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	79
10.4.3 Initialer Lymphknotenbefall bei Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	80
10.4.4 Alter der Patienten mit falsch negativem Tg-Befund	81
10.5 Tg in Zusammenhang mit Risikofaktoren	83
10.5.1 Risikofaktor T-Stadium	83
10.5.2 Risikofaktor N-Stadium	84
10.5.3 Risikofaktor Tumortyp	86
10.5.4 Risikofaktor Alter	88
10.6 Risikoadaptierte Nachsorgestrategien der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen anhand des Tg	91
<b>11 Zusammenfassung / Summary</b>	<b>94</b>
11.1 Zusammenfassung	94
11.2 Summary	96
<b>12 Literatur</b>	<b>99</b>
<b>13 Anhang</b>	<b>112</b>
13.1 Abkürzungsverzeichnis	112
13.2 Abbildungsverzeichnis	113
13.3 Tabellenverzeichnis	114
13.4 Kodierung der Befunde in der Datenbank	115



# 1 Einleitung

Das Schilddrüsenkarzinom ist ein maligner Tumor mit einer Inzidenz von ca. 2 % aller bösartigen Tumoren bei Erwachsenen und 0,4 % bei Kindern. Etwa 85 % der Schilddrüsenkarzinome zählen zu den differenzierten Karzinomen. Die Prävalenz dieser Karzinome ist in den letzten Jahrzehnten weltweit gestiegen. Die Prognose dieser Karzinome ist sehr gut, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80-95 %. Jedoch können auch nach vielen Jahren noch Rezidive und Metastasen auftreten, die Rezidivraten liegen bei 10-30 %. Deshalb nimmt die Nachsorge einen hohen Stellenwert in der Behandlung dieser Karzinome ein und wird lebenslang durchgeführt.

Charakteristisch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome ist ihre erhaltene Fähigkeit zur Synthese des gewebsspezifischen Proteins Thyreoglobulin (Tg). Tg ist ein in den Schilddrüsenfollikeln lokalisiertes Speicherprotein, aus dem im Bedarfsfall die Schilddrüsenhormone Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Thyroxin ( $T_4$ ) proteolytisch freigesetzt werden. Bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen wird mit einer Thyreoidektomie und Radioiodtherapie sämtliches Schilddrüsen- und Schilddrüsenkarzinomgewebe entfernt. Ist im Anschluss daran dennoch Tg im Serum nachweisbar, ist es ein Marker für das Vorliegen eines Tumorrestes bzw. eines Rezidivs.

Die Expression des Tg und die Bildung der Schilddrüsenhormone werden vom Hypothalamus durch Sekretion des Thyroidea-Stimulierenden-Hormons (TSH) induziert. Ist im Blut eine ausreichende Hormonmenge vorhanden, wird durch negative Rückkopplung die Ausschüttung des TSH gehemmt und die Tg- sowie die Hormonproduktion reduziert. Nach Entfernung des Schilddrüsenorgans werden die Schilddrüsenhormone oral substituiert. Über eine Hemmung der Ausschüttung des TSH bewirken sie zusätzlich eine Suppression der Expression von Tg in eventuell noch vorhandenen Schilddrüsen- bzw. Tumorzellen.

Um die Tg-Expression mit TSH zu stimulieren, kann die Schilddrüsenhormontherapie abgesetzt werden. Für eine ausreichende Stimulation wird die Substitutionsbehandlung mit L-Thyroxin  $T_4$  für vier Wochen ausgesetzt und für zwei Wochen durch Triiodthyronin ( $T_3$ ) ersetzt. Anschließend wird auch das Triiodthyronin für zwei Wochen abgesetzt. In dieser Zeit leiden die Patienten an



Symptomen der Hypothyreose, wie Müdigkeit, Konzentrationsproblemen und Kälteintoleranz. Alternativ kann zur Tg-Stimulation rekombinantes humanes TSH (rhTSH) intramuskulär injiziert werden, was jedoch mit hohen Kosten verbunden ist.

Nun gibt es aber Patienten, bei denen, trotz im Serum nachweisbaren Thyreoglobulins, in keinem bildgebenden Verfahren Tumorgewebe gefunden werden kann. Bei diesen Patienten werden regelmäßig die Schilddrüsenhormone abgesetzt und eine kostenintensive und für die Patienten strapaziöse stationäre Diagnostik vorgenommen, ohne dass ein weiterer Tumoranhalt gefunden werden kann. Eine Schwierigkeit in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsentumoren besteht einerseits darin, die wenigen Patienten mit nachweisbarem malignem Gewebe zu entdecken und andererseits der Mehrheit der tumorfreien Patienten belastende Diagnostik und unnötige Therapie zu ersparen. Obwohl die Messung des Thyreoglobulins eine solch wichtige Rolle in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome spielt, gibt es aktuell noch keine einheitliche Meinung in der Fachwelt über Schwellenwerte, bei deren Überschreitung weitergehende Diagnostik einzuleiten ist.

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Befunde von 188 Patienten ausgewertet. Es soll ein Schwellenwert für das Tg unter Suppressionsbedingungen gefunden werden, bei dem in der weiteren Diagnostik auch Tumorgewebe nachgewiesen werden kann. Dies könnte einen Beitrag leisten, unnötige diagnostische und therapeutische Prozeduren zu vermeiden, Kosten zu reduzieren und die Lebensqualität der Patienten in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome zu verbessern.

## **2 Schilddrüse**

### **2.1 Makroskopische und mikroskopische Anatomie**

Die Schilddrüse (*Glandula thyroidea*) ist eine endokrine Drüse, sie produziert die Hormone Thyroxin ( $T_4$ ), Triiodthyronin ( $T_3$ ) und Kalzitinin. Die Schilddrüse entsteht aus dem Entoderm der Mundhöhle und wandert während der Embryonalentwicklung vom Zungengrund nach kaudal bis auf Höhe des 6. Halswirbelkörpers. Bei diesem Descensus hinterlässt sie das Foramen caecum linguae. Manchmal entsteht hierbei auch eine rudimentäre Struktur, der Lobus pyramidalis, welcher vom Isthmus nach kranial zieht (Bommas et al. 2005, Lippert 2006).

Die Schilddrüse besteht aus zwei paratracheal gelegenen Lappen (Lobus dexter und Lobus sinister), welche zwischen Schildknorpel und Jugulum liegen und durch den Isthmus glandulae thyroideae verbunden sind. Die gesunde Schilddrüse wiegt beim Mann bis zu 25 g und bei der Frau bis 18 g. Umhüllt wird die Schilddrüse von der Capsula fibrosa, bestehend aus einer Capsula interna, in welcher die Nebenschilddrüsen liegen und einer Capsula externa, die die Schilddrüse mit dem Kehlkopf verbindet. Zwischen den beiden Kapseln laufen ein Venenplexus und Arterien. Der arterielle Zufluss läuft auf beiden Seiten der Schilddrüse über die A. thyroidea superior (aus der A. carotis externa) und die A. thyroidea inferior (Ast des Truncus thyrocervicalis). Das venöse Blut fließt über die Vv. thyroidea superior und media in die V. jugularis interna und über die V. thyroidea inferior in die V. brachiocephalica ab. Der N. laryngeus recurrens liegt meist den Schilddrüsenlappen hinten an und läuft außerhalb der Capsula externa (Bommas et al. 2005, Hermann et al. 2004, Klinka et al. 2003, Lippert 2003, Rotmund et al. 2007).

Die Schilddrüse enthält zwei endokrine Zellarten: Epithelzellen, die dem Entoderm entstammen und C-Zellen, die aus der Neuralleiste eingewandert und während der Entwicklung der Schilddrüse in den Epithelzellverband eingebettet worden sind. Von der Schilddrüsenkapsel ziehen Septen ins Innere und unterteilen die Schilddrüse in Läppchen (Lobuli). In jedem Lobulus befinden sich Follikel: Von einschichtigem Epithel umgebene, runde Hohlräume, die mit Kolloid gefüllt sind. Dazwischen liegt Bindegewebe und jeder Follikel ist von einem Kapillarnetz umgeben (Lüllmann-Rauch 2003).

Die C-Zellen, oder parafollikulären Zellen, liegen den Follikelepithelzellen an. Sie enthalten Granula, die Calcitonin speichern (Lüllmann-Rauch 2003).

## **2.2 Funktion**

Die Hauptaufgabe der Schilddrüse ist die Produktion der Hormone Triiodthyronin (T3) und L-Thyroxin (T4) sowie deren Speicherung. Beides unterliegt einem Regelkreis: Im Hypothalamus wird Thyreotropin-Releasing-Hormone (TRH) produziert. Es bewirkt in der Adenohypophyse die Freisetzung von Thyreoidea-Stimulierendem-Hormon (TSH), woraufhin in der Schilddrüse die Hormonbildung und -freisetzung angeregt wird (Klinke et al. 2003, Löffler et al. 1998, Lüllmann-Rauch 2003).

In den Schilddrüsenepithelzellen (Thyreozyten) der Schilddrüsenfollikel wird Thyreoglobulin (Tg) synthetisiert. Dieses spielt eine wichtige Rolle in der Synthese der Schilddrüsenhormone. Tg ist ein großes Speicherprotein mit einer Molekül-masse von 660.000 Dalton, das ca. 130 Tyrosinreste enthält. Zur Hormonproduktion nehmen die Follikelepithelzellen über so genannte Natriumiodidsymporter (NIS) sekundär aktiv Iodid aus dem Plasma auf. Die Epithelzellen nehmen nun endozytotisch Kolloid auf. Im Inneren der Epithelzelle wird das Iodid zu elementarem Iod oxydiert (Iodination). Anschließend werden Tyrosinreste des Tg zu Mono- und Diiodthyrosin iodiert (Iodisation) und das Kolloid fusioniert mit Lysosomen. Iodination und Iodisation werden durch die Thyreoperoxydase (TPO) katalysiert, die sich in der apikalen Membran befindet. In den Lysosomen wird das Thyreoglobulin proteolytisch gespalten und die Hormone werden frei. Sie sind lipophil und verlassen die Zelle schließlich durch Diffusion (Lüllmann-Rauch 2003, Löffler et al. 1998, Klinke et al. 2003).

Im peripheren Blut sind T3 und T4 zum größten Teil an die Transportproteine Albumin, Präalbumin und vor allem Thyroxin-bindendes Globulin gebunden. Der Anteil des biologisch aktiven, freien T3 (FT3) beträgt 0,15 %, die des freien T4 (FT4) 0,05 %. Die Verteilung des freien und ungebundenen Hormons hängt von dessen Umsatz in der Peripherie ab. Bei vermehrtem Verbrauch wird auch mehr freies Hormon zur Verfügung gestellt. Die Wirkung des T3 ist stärker als die des T4. Der größte Teil des zirkulierenden T3 entstammt der Konversion von T4 zu T3. Sie wird in der Leber durch Abspaltung eines Iodatoms durch die

5-Deiodase katalysiert. Hierbei entsteht nicht nur das stoffwechselaktive T<sub>3</sub>, sondern auch das stoffwechselinaktive reverse-T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>). Das Verhältnis von T<sub>3</sub> zu rT<sub>3</sub> ist vom T<sub>3</sub>-Bedarf abhängig.

Ist im Blut eine ausreichende Hormonmenge vorhanden, wird durch negative Rückkopplung im Regelkreis die Ausschüttung von TRH und TSH gehemmt und konsekutiv die Hormonproduktion reduziert (Hermann et al. 2004, Klinke et al. 2003, Löffler et al. 1998, Lüllmann-Rauch 2003).

Die Hauptwirkung der Schilddrüsenhormone in der Peripherie entsteht durch FT<sub>3</sub> am T<sub>3</sub>-Rezeptor. Sie beeinflussen den Stoffwechsel und wirken in vielen Zellen des Körpers: In den Zellen der Leber wird die Glukoneogenese, die Glykogenolyse, die Cholesterinsynthese und die Lipolyse angeregt. Letzteres geschieht auch in den Fettzellen. Muskelzellen steigern unter Einfluss der Schilddrüsenhormone den Eiweißumsatz, den Katabolismus und die Kontraktions- und Relaxationsgeschwindigkeit. In Erythrozyten wird vermehrt 2,3-Diphosphoglyzerat gebildet, was zu einer Rechtsverschiebung der Sauerstoff-Dissoziationskurve führt. Außerdem wirken Schilddrüsenhormone positiv chronotrop und inotrop am Herzen und steigern über Vermehrung der  $\beta$ -Rezeptoren dessen Empfindlichkeit für Katecholamine. Zusätzlich werden der Knochenumsatz und die Resorption von Knochenmasse gefördert. Im Magen- und Darmtrakt bewirken T<sub>3</sub> und T<sub>4</sub> eine Motilitätssteigerung. Außerdem erhöhen sie die Körpertemperatur und steigern den Grundumsatz. Schilddrüsenhormone fördern auch die Entwicklung des Gehirns und die Ausbildung der Synapsen. Somit sind Schilddrüsenhormone unerlässlich für die ungehinderte körperliche und geistige Entwicklung (Klinke et al. 2003, Renz-Polster et al. 2004).

## **3 Schilddrüsenkarzinome**

### **3.1 Häufigkeit**

Das Schilddrüsenkarzinom ist ein seltener Tumor mit einer Inzidenz von ca. 2 % aller bösartigen Tumoren bei Erwachsenen (Jemal et al. 2006) und 0,4 % bei Kindern. 85 % dieser Karzinome machen die differenzierten Schilddrüsenkarzinome aus. Deren Inzidenz und Prävalenz ist in den letzten Jahrzehnten weltweit gestiegen, wobei jedoch zunehmend frühere Stadien diagnostiziert werden (Elisei et al. 2010, Leenhardt et al. 2004). In Deutschland steht das Schilddrüsenkarzinom bei Frauen an 11. Stelle der Häufigkeit maligner Tumoren und bei Männern an 20. Stelle. Die Inzidenz des Tumors ist, abhängig von Ethnik und geographischer Lage, sehr unterschiedlich. Am größten ist sie bei auf Hawaii lebenden, philippinischen Frauen und am geringsten bei in England lebenden Engländern (Reiners 2006).

### **3.2 Ätiologie**

Der einzige Faktor, der nachweislich zur Entwicklung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms beiträgt, ist ionisierende Strahlung, speziell bei Kindern unter fünf Jahren (Hotze et al. 2003). So ist nach der Kernreaktorkatastrophe in Tschernobyl die Inzidenz für ein Schilddrüsenkarzinom im Kindesalter in der Region um den Faktor 30 gestiegen (Dietlein et al. 2010).

Eine ausreichende Iodversorgung hat keinen Einfluss auf die Inzidenz der Schilddrüsenkarzinome. Jedoch verändert sich die Verteilung der histologischen Typen: mit steigender Iodaufnahme erhöht sich der Anteil der papillären Karzinome und der Anteil der etwas aggressiveren follikulären Karzinome sinkt (Reiners et al. 2008). Papilläre Karzinome treten in jedem Lebensalter etwa gleich häufig auf, während follikuläre Karzinome eher bei älteren Menschen gefunden werden (Hotze et al. 2003).

Dauerhaft erhöhte TSH-Konzentration im Blut führt zu einer Schilddrüsenhyperplasie. Deshalb könnte chronische TSH-Stimulation ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Schilddrüsenkarzinoms sein. Diese Stimulation findet sich besonders bei Frauen in der Pubertät und bei Schwangeren, wobei auch das  $\beta$ -HCG der Schwangeren das Schilddrüsenwachstum fördert (Reiners 2006).

### 3.4 Histologische Typen

Es werden vier Typen des Schilddrüsenkarzinoms unterschieden, wovon das papilläre und das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen (DSK) gehören und deshalb ausführlicher besprochen werden.

**Tabelle 1: Histologische Typen des Schilddrüsenkarzinoms**

Karzinomtyp	papillär	follikulär	anaplastisch	medullär
10-Jahre-Überlebensrate	80-90 %	60-80 %	0-9 %	60-70 %

(Hotze et al. 2003, Meng et al. 1992, Reiners 2006)

#### 3.4.1 Papilläres Schilddrüsenkarzinom

Das papilläre Schilddrüsenkarzinom (PTC) zählt zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und ist mit 50-80 % das häufigste Karzinom der Schilddrüse (Hotze et al. 2003, Schlumberger et al. 2003). Es fällt histologisch meist durch typische, papilläre Strukturen auf, welche aus einem fibro-vaskulären Kern mit einschichtigem Epithel bestehen (Schlumberger et al. 2003). Papillär-follikuläre Mischtumoren werden den papillären Karzinomen zugeordnet, da sich das biologische Verhalten gleicht (Hotze et al. 2003, Reiners 2006).

Papilläre Schilddrüsenkarzinome metastasieren früh regional lymphogen. In 15-90 % wird eine initiale Lymphknotenbeteiligung festgestellt, dies ist u.a. abhängig vom Ausmaß der Resektion (Cooper et al. 2006, Rothmund et al. 2007, Schlumberger et al. 2003). Eine vaskuläre Beteiligung ist selten, in nur 5-10% der Fälle finden sich Fernmetastasen (Schlumberger et al. 2003). Meist sind der Primärtumor und seine Metastasen iod-speichernd, was prognostisch günstig ist, denn es macht eine Radioiodtherapie (siehe Kapitel 7.2) durchführbar.

Von der WHO werden die papillären Schilddrüsenkarzinome weiter unterteilt:

- papilläres Mikrokarzinom (siehe Kapitel 3.4.4.1).
- gekapselte Tumoren: teilweise nur fokal papillär differenziert mit guter Prognose.
- Lindsay-Tumor (follikuläre Variante): gehäuftes Auftreten bei jungen Frauen mit guter Prognose.
- diffus sklerosierende Variante: gehäuftes Auftreten bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Eine frühe Metastasierung in Lymphknoten und Lunge ist häufig, die Prognose ist etwas schlechter als bei den anderen Varianten.

(Hotze et al. 2003, Reiners 2006, Schlumberger et al. 2003)

Einen höheren Malignitätsgrad haben grob invasive oder multifokal wachsende papilläre Karzinome. Sie führen durch Gefäßinvasion zu frühzeitigem Auftreten von Lungenmetastasen. Multifokale Karzinome sind oft von unterschiedlichem klonalen Ursprung, also individuell entstanden, was zusätzlich die Prognose verschlechtert (Reiners 2006).

Mit einer 10-Jahre-Überlebensrate von 85-90 % (Hotze et al. 2003, Reiners 2006) haben papilläre Tumoren aber insgesamt die günstigste Prognose der Schilddrüsenkarzinome, speziell bei jüngeren Menschen (Hotze et al. 2003, Reiners 2006, Renz-Polster et al. 2004).

#### **3.4.1.1 Mikrokarzinom**

Eine besonders gute Prognose mit einer Mortalitätsrate von <1 % haben papilläre Schilddrüsenkarzinome mit einem Durchmesser < 1 cm, so genannte Mikrokarzinome (Lin et al. 2005). Sie werden häufig als Zufallsbefund bei Schilddrüsenoperationen entdeckt. Diese klinisch nicht manifesten Karzinome haben eine Häufigkeit von 4-36 % (Hotze et al. 2003, Schlumberger et al. 2003), Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Die Überlebensraten werden durch eine Metastasierung kaum beeinflusst (Reiners 2006).

### 3.4.2 Follikuläres Schilddrüsenkarzinom

Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom zählt ebenfalls zu den differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Mit einer Häufigkeit von 20-40 % der Schilddrüsenkarzinome tritt es gehäuft in Iodmangelgebieten auf (Hotze et al. 2003). Dieser Karzinomtyp erscheint häufig als solider, bindegewebiger Tumor. Histologisch ist der follikuläre Typ oft schwer von gesundem Schilddrüsengewebe abzugrenzen, da das Gewebe meist hochdifferenziert ist, mit Follikeln, die auch Kolloid bilden. Das follikuläre Schilddrüsenkarzinom metastasiert früh hämatogen in Lunge und Skelett. Etwa zwei Drittel der synchron mit dem Tumor auftretenden Metastasen speichern noch Iod. Auch nach mehr als zehn Jahren können noch Metastasen auftreten. Sie sind prognostisch ungünstig, weil nur etwa ein Drittel dieser Metastasen iod-speichernd sind (Reiners 2006). Follikuläre Karzinome kommen bei Frauen häufiger vor als bei Männern. Besonders bei jüngeren Patienten ist die Prognose nicht so gut wie beim papillären Karzinom, dennoch liegt die 10-Jahres-Überlebensrate im Mittel bei 60-80 % (Hotze et al. 2003, Reiners 2006).

Aufgrund des Ausbreitungsverhaltens und der Histologie unterteilt die WHO das follikuläre Karzinom weiter in:

- minimal invasiver, gekapselter Tumor: hat einen unklaren Malignitätsgrad. Tumoren mit Gefäßeinbrüchen werden als lokal angioinvasiv bezeichnet, sie neigen zur hämatogenen Metastasierung.
- grob invasives Karzinom: treten häufig bilateral in der Schilddrüse auf und neigen zu Rezidiven.
- hellzelliger Tumor
- onkozytäres Karzinom (Synonym: Oxyphiles Karzinom, Hürthle-Zelltumor): Es ist histologisch großzellig und eosinophil. Die Zellen dieses Karzinomtyps produzieren zwar Tg, besitzen jedoch keine oder nur eine geringe Iod-speicherfähigkeit und können somit nur eingeschränkt mit Radioiodtherapie behandelt werden. Deshalb liegt die 10-Jahres-Überlebenszeit im Mittel nur bei 50-60 %.

(Hotze et al. 2003, Meng 1992, Reiners 2006)



### **3.4.3 Anaplastisches Schilddrüsenkarzinom**

Es handelt sich beim anaplastischen Schilddrüsenkarzinom um einen undifferenzierten, hochmalignen Tumor mit aggressiver Ausbreitung. Mit 2 % ist dieser der seltenste Schilddrüsenkarzinomtyp (Hotze et al. 2003). Das maligne Gewebe ist stark entdifferenziert und nicht mehr zur Iodspeicherung fähig. Die Metastasierung erfolgt früh hämatogen und lymphogen. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. Der Erkrankungsgipfel liegt zwischen dem 70. und 80. Lebensjahr. Die mittlere Überlebenszeit nach Diagnosestellung beträgt nur ca. acht Monate, die 10-Jahres-Überlebenszeit liegt bei 0-9 % (Hotze et al. 2003). Die Patienten sterben aufgrund des raschen, lokal infiltrierenden Wachstums häufig an Erstickung, Lungenmetastasen oder Gefäßeinbrüchen mit anschließender Verblutung (Hotze et al. 2003, Reiners 2006, Renz-Polster et al. 2004).

### **3.4.4 Medulläres Schilddrüsenkarzinom**

Das medulläre Schilddrüsenkarzinom geht von den Calcitonin-produzierenden C-Zellen aus und speichert demnach kein Iod. Es macht 4-10% der Schilddrüsenkarzinome aus (Hotze et al. 2003). Die Metastasierung erfolgt hämatogen und lymphogen, die Prognose ist relativ gut, die 10-Jahres-Überlebensraten liegen zwischen 60 und 70 %. Frauen und Männer sind etwa gleich häufig betroffen. Dieser Karzinomtyp tritt bei ca. 25 % der betroffenen Patienten familiär mit autosomal-dominanter Vererbung auf, wobei meist beide Schilddrüsenlappen befallen sind. Diese Tumoren haben eine gute Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebenszeit von bis zu 100 % bei frühzeitiger Diagnosestellung (Hotze et al. 2003).

### **3.5 Klinisches Bild**

Das Karzinom der Schilddrüse wird häufig zufällig im Rahmen anderer Schilddrüsenerkrankungen entdeckt, da es eher unspezifische Symptome verursacht. Dies können zervikale oder supraklavikuläre Lymphknotenvergrößerungen, Stridor, mangelnde Verschieblichkeit der Schilddüse beim Schlucken, fehlende Verschieblichkeit der Haut über der Schilddrüse, nicht schmerzhaft, harte Strumaknoten, Heiserkeit aufgrund einer Rekurrensparese, Hinterkopfschmerz durch Druck auf den N. hypoglossus, oder sogar Fernmetastasen sein (Reiners 2006, Renz-Polster et al. 2004). Meist sind Schilddrüsenknoten > 1,5 cm palpabel. Dies ist jedoch abhängig von deren Lokalisation und der Beschaffenheit des Halses des Patienten. Eine kritische Größe, ab der ein Knoten zu Tasten ist, gibt es deshalb nicht (Schlumberger et al. 2003).

### **3.6 Schilddrüsenkarzinome bei Kindern**

Bei Kindern unter 10 Jahren ist das Schilddrüsenkarzinom häufig aggressiver als bei älteren Kindern. Kinder und Jugendliche über 10 Jahre haben, trotz häufig vorhandener Lymphknoten- und Lungenmetastasen, eine sehr gute Prognose. Die 10-Jahre-Überlebensraten liegen dann bei nahezu 100 %. Bei 7-15 % der betroffenen Kinder treten allerdings Rezidive auf (Reiners 2006).

## 4 TNM-Klassifikation

Zur Einschätzung der Prognose und zur individuellen Planung der Therapie und der Nachsorge der Patienten werden die differenzierten Schilddrüsentumoren von der National Union against Cancer (UICC) nach dem TNM-System eingeteilt (Benbassat et al. 2007, Cooper et al. 2006, Dietlein et al. 2010). Es beruht auf dem Ausmaß des Primärtumors (T), der Lymphknotenbeteiligung (L) und der Metastasierung (M).

Seit 2010 werden Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nach dem TNM-System in der 7. Auflage folgendermaßen eingeteilt:

**Tabelle 2: TNM nach UICC, 7. Auflage von 2010**

<b>T = Primärtumor</b>	
<b>pT1a</b>	Tumor $\geq 1$ cm beschränkt auf die Schilddrüse
<b>pT1b</b>	Tumor $>1$ bis $\leq 2$ cm beschränkt auf die Schilddrüse
<b>pT2</b>	Tumor $> 2$ bis $\leq 4$ cm beschränkt auf die Schilddrüse
<b>pT3</b>	Tumor $> 4$ cm beschränkt auf die Schilddrüse und alle differenzierten Tumoren mit organüberschreitendem Wachstum im M. sternocleidomastoideus und/oder im perithyreoidealen Fettgewebe
<b>pT4a</b>	Tumorausbreitung über die Schilddrüsenkapsel mit Invasion von subkutanem Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. laryngeus recurrens
<b>pT4b</b>	Tumorinvasion in die prävertebrale Faszia, mediastinale Gefäße oder die A. carotis
<b>N = regionäre Lymphknoten</b>	
<b>pN0</b>	keine regionalen Lymphknotenmetastasen
<b>pN1a</b>	regionale Lymphknotenmetastasen in Level IV (prätracheal und paratracheal inklusive prälaryngeal und präkrikoidal)
<b>pN1b</b>	Lymphknotenmetastasen in anderen unilateralen, bilateralen und kontralateralen zervikalen oder superioren mediastinalen Lymphknoten
<b>M = Fernmetastasen</b>	
<b>cM0</b>	keine Fernmetastasen
<b>cM1</b>	Fernmetastasen
<b>(m)</b>	multifokaler Tumor

(Dietlein et al. 2010)

Bis 2010 galt die Klassifikation der UICC von 2002:

**Tabelle 3: TNM nach UICC, 6. Auflage 2002**

<b>T = Primärtumor</b>	
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	kein Anhalt für Primärtumor
<b>T1</b>	Tumor $\geq 2$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt
<b>T2</b>	Tumor $> 2$ cm $\leq 4$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt
<b>T3</b>	Tumor $> 4$ cm, auf die Schilddrüse begrenzt oder Ausbreitung in den M. sternothyreoideus oder ins perithyreoidale Weichteilgewebe
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert subkutanes Weichgewebe, Larynx, Trachea, Ösophagus oder N. recurrens
<b>T4b</b>	Tumor infiltriert die prävertebrale Faszie, mediastinale Gefäße oder umschließt die A. carotis
<b>m</b>	multifokale Tumoren
<b>N = regionäre Lymphknoten</b>	
<b>NX</b>	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	kein Anhalt für regionäre Lymphknotenmetastasen
<b>N1a</b>	regionale Lymphknotenmetastasen in Level IV (prätracheal und paratracheal inklusive prälaryngeal und präkrikoidal)
<b>N1b</b>	Metastasen in anderen zervikalen oder oberen mediastinalen Lymphknoten
<b>M = Fernmetastasen</b>	
<b>MX</b>	Fernmetastasen können nicht beurteilt werden
<b>M0</b>	keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	Fernmetastasen

(Hörmann 2005)

In der vorherigen Auflage von 1997 gab es folgende Unterschiede:

**Tabelle 4: TNM nach UICC 5. Auflage 1997, Unterschiede zur Einteilung von 2002**

<b>T = Primärtumor</b>	
<b>T1</b>	Tumor $\leq 1$ cm, begrenzt auf die Schilddrüse
<b>T2</b>	Tumor $> 1$ cm und $\leq 4$ cm, begrenzt auf die Schilddrüse
<b>T4</b>	Tumor jeder Größe mit Ausbreitung jenseits der Schilddrüse
<b>jede T-Kategorie kann weiter unterteilt werden in</b>	
<b>a</b>	solitärer Tumor
<b>b</b>	Multifokaler Tumor (der größte Tumorherd ist für die Klassifikation bestimmend)
<b>N = regionäre Lymphknotenmetastasen</b>	
<b>N1a</b>	Metastasen in ipsilateralen Lymphknotenmetastasen
<b>N1b</b>	Metastasen in bilateralen, in der Mittellinie gelegenen oder kontralateralen Halslymphknoten oder in mediastinalen Lymphknoten

(Hörmann 2005)

## **5 Diagnostik**

### **5.1 Sonografie**

Die Sonografie (Ultraschalluntersuchung) ist eine kostengünstige Untersuchungsmethode. Sie ist nicht invasiv und rasch durchführbar, wobei die Aussagekraft von der Erfahrung des Untersuchers abhängt. Die sonografische Diagnostik ist gut geeignet, um die Größe, Echostruktur (echofrei, echoarm, echonormal, echoreich) und Echoverteilung (homogen, inhomogen) der Schilddrüse zu bestimmen. Die blande Schilddrüse ist im Ultraschall homogen strukturiert, mit fein granulierten Binnenechos.

Auch nach Schilddrüsenablation ist die Sonografie ein geeignetes Verfahren zum Nachweis und zur Größenbestimmung lokaler Rezidive und Metastasen (Hörrmann 2005). Mit den heute empfohlenen Ultraschallscannern mit einer Sendefrequenz von 7,5 bis 10 MHz können herdförmige Läsionen ab einer Größe von 2-3 mm dargestellt werden. Hierbei gilt ein echoarmer solider Herd als malignitätsverdächtig und bedarf der weiteren Abklärung.

Die Unterscheidung zwischen Tumor- und Narbengewebe ist jedoch häufig nicht leicht. Sonografische Kriterien für einen malignen Herdbefund sind invasives Wachstum, unscharfe Randbegrenzung, vermehrte Binnenvaskularisation und Kalkeinlagerungen (Hotze et al. 2003). Ein Karzinom lässt sich bei Vorliegen eines echodichten oder echonormalen Knotens mit einer Wahrscheinlichkeit von über 90 % ausschließen (Reiners 2006, Hermann et al. 2004). Auch die Unterscheidung zwischen entzündlich veränderten Lymphknoten und Lymphknotenmetastasen ist oft nicht eindeutig. Als verdächtig für das Vorliegen von Metastasen gelten Lymphknoten mit einem Durchmesser von  $\geq 4$  mm, gerundeter Ausprägung, Mikrokalzifizierungen, Zysten und/oder dem Fehlen eines hyperechogenen Hilus (Torlontano et al. 2004).

### **5.2 Szintigrafie**

Die Szintigrafie wird zur Diagnostik der Funktion der Schilddrüse eingesetzt. In der Routine wird  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat verwendet, das nur zu einer geringen Strahlenexposition führt und szintigrafisch gut nachweisbar ist. Nach 20-30 Minuten sind 1-8 % der applizierten Aktivitätsmenge in der Schilddrüse mit einer

Gammakamera nachweisbar, danach nimmt die Aktivität wieder ab. Die Gammakamera besteht aus einem Szintillationszähler und einem Kollimator. Zerfällt das  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat in  $^{99}\text{Tc}$ -Pertechnetat, so wird ein  $\gamma$ -Quant frei, was im Szintillationszähler einen Lichtblitz auslöst. Die Anzahl und Energie der  $\gamma$ -Quanten werden registriert. Zur szintigrafischen Darstellung der Radioaktivitätsverteilung im Gewebe, ist dem Szintillationszähler ein Kollimator vorgeschaltet. Dies ist eine richtungsempfindliche Bleiabschirmung, die die von der Schilddrüse ausgehende Strahlung außerhalb eines vorgegebenen Raumwinkels weitgehend ausblendet. Anatomische Punkte, oder ein Tastbefund, können mit einem Lichtvisier markiert werden. Innerhalb von drei Tagen wird dann mehr als 50 % der Aktivitätsmenge renal eliminiert. Malignitätsverdächtig ist der szintigrafisch „kalte Knoten“, also eine umschriebene Minderspeicherung von  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat in der Schilddrüse (Harms 1998, Hermann et al. 2004, Kauffmann et al. 2002, Reiners 2006).

### **5.3 Ganzkörperszintigrafie**

Eine Methode, um im gesamten Körper nach iod-speicherndem Gewebe zu suchen, ist die Ganzkörperszintigrafie. Sie wird nach Thyreoidektomie durchgeführt und kann Schilddrüsenrestgewebe oder Metastasen und Rezidive differenzierter Schilddrüsenkarzinome nachweisen. Sie erfolgt im Anschluss an eine Radioiodtherapie mit der verbliebenen Restaktivität, oder nach Gabe von 40-80 MBq  $^{131}\text{I}$ -Natriumiodid. Letzteres hat eine Halbwertszeit von acht Tagen und führt mit  $\beta$ -Strahlung zu einer größeren Strahlenbelastung des Gewebes als  $^{99m}\text{Tc}$ -Pertechnetat. Das Iodisotop wird über den NIS in iod-speichernde Zellen transportiert. Um eine optimale Radioiodaufnahme zu erreichen, muss eine ausreichende TSH-Konzentration im Blut vorhanden sein. Hierfür sollte der Patient zuvor in einem hypothyreoten Zustand gebracht werden: T3 sollte zwei Wochen vor der Radioiodtherapie abgesetzt werden und T4 sechs Wochen vorher. Nach zwei Stunden sind beim Euthyreoten 15-25 % und nach 24 Stunden 30-60 % der applizierten Aktivität über der Schilddrüse messbar. Nun werden Szintigramme des gesamten Körpers angefertigt, wobei physiologische Aktivitätsanreicherungen in den Speicheldrüsen, im Mundbereich, im Magen, im Darm und in der Blase zu finden sein können (Reiners 2006, Rutherford et al. 2006, Hermann et al. 2004).

Iodspeichernde Metastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome finden sich häufig in den Halsweichteilen, der Lunge, der Leber, im Gehirn und in Knochen (Reiners 2006, Hermann et al. 2004).

Bei suspekter Iodanreicherung im vorderen Mediastinum muss, besonders bei jüngeren Patienten, an eine physiologische Anreicherung im Thymus gedacht werden (Wilson et al. 1998). Eine derartige Anreicherung ist selten, sie wird nur in < 2 % der Fälle gesehen. (Davidson et al. 1999). Meller et al. (2000) führen extrathyreoidale <sup>131</sup>I-Anreicherungen auf eine Genexpressionsänderung des NIS zurück. In extrathyroidalem Gewebe sind allerdings der Transport und die Konzentration des Iods geringer als in thyroidealem Gewebe. Deshalb wird empfohlen, die Ganzkörperszintigrafie nicht später als 72 Stunden nach <sup>131</sup>I-Applikation durchzuführen (Meller et al. 2000).

#### **5.4 Feinnadelaspirationsbiopsie (FNAB)**

Eine Feinnadelaspirationsbiopsie wird zur histologischen Diagnostik bei sonografisch echoarmen oder szintigrafisch „kalten“ Knoten durchgeführt. Hierbei wird, meist unter Sonografiekontrolle, mit einer dünnen Nadel Gewebematerial entnommen. Komplikationen wie Blutungen oder Infektionen sind hierbei selten. Die Sensitivität und Spezifität der Untersuchung sind hoch. Es kann jedoch passieren, dass nicht genügend Material für eine sichere Diagnostik gewonnen werden kann. In 1-12 % gibt es falsch negative Befunde (Reiners 2006).

#### **5.5 Andere bildgebende Verfahren**

Weitere Untersuchungsmöglichkeiten sind Röntgen, Computertomografie (CT), Magnetresonanztomografie (MRT) und Positronen-Emissions-Tomografie (PET). Diese werden angewandt, um infiltrierendes Wachstum nachzuweisen und beteiligte und/oder beeinträchtigte Organe zu beurteilen (Reiners 2006, Rutherford et al. 2006).

## 6 Thyreoglobulin (Tg)

Thyreoglobulin (Tg) ist ein Glykoprotein, das ausschließlich von gesunden Thyreozyten oder differenzierten Schilddrüsenkarzinomzellen produziert wird (Iervasi et al. 2007). Aus diesem Grund ist es in der Nachsorge der differenzierten Schilddrüsenkarzinome ein sensibler und spezifischer Marker für Schilddrüsenreste, Tumorreste, Metastasen oder Rezidive (Reiners 2006, Renz 2003, Schlumberger et al. 2005). Der Referenzbereich des Tg in Plasma oder Serum liegt bei erhaltener Schilddrüse bei  $< 50 \mu\text{g/l}$  (Reiners 2006, Renz 2003). Die Halbwertszeit für Tg beträgt, postoperativ nach Thyreoidektomie gemessen, 21 bis 30 Stunden. Eine verlängerte postoperative Tg-Halbwertszeit findet sich bei Patienten mit Metastasen (Giovannella et al. 2010).

In der Diagnosestellung oder als Screening-Methode für das Schilddrüsenkarzinom hat der Thyreoglobulinwert kaum eine Aussagekraft, da auch ohne Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms erhöhte Tg-Konzentrationen gemessen werden können (Guarino et al. 2005, Reiners 2006, Renz 2003). So können bei Strumapatienten mit gutartigen Knoten Tg-Werte von 300-500 ng/ml vorkommen (Reiners 2006).

Bei intakter Schilddrüse reflektiert die Konzentration des Tg die Größe der Schilddrüse, deren Verletzung oder eine TSH-Rezeptor-stimulation (Clark 2009). Ausgehend von der Höhe des Tg-Wertes kann bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen präoperativ keine Aussage zur Prognose gemacht werden. Auch gibt es keine Korrelation zwischen der initialen Tg-Konzentration und dem Tumorstadium (Guarino et al. 2005).

Nach erfolgter Ablation mit Thyreoidektomie und Radioiodtherapie sollte kein Schilddrüsen- oder Schilddrüsentumorgewebe im Körper des Patienten mehr vorhanden sein und somit auch kein Thyreoglobulin mehr produziert werden können. Dennoch ist es möglich, dass bis drei Monate nach der initialen Operation und Radioiodtherapie noch Tg im Blut zu finden ist. Nach Ablauf dieser Zeit sollte jedoch kein Tg mehr im Serum nachweisbar sein (Cailleux et al. 2000, Pacini et al. 2006).

Ein Tg-Schwellenwert, bei dem in bildgebenden Verfahren auch Tumorgewebe nachgewiesen werden kann, ist aktuell nicht bekannt (Reiners et al. 2008, Pacini et al. 2006, Eustitia-Rutten et al. 2004). Nach diesem Schwellenwert wird in der vorliegenden Arbeit gesucht.



## 6.1 Messung des Tg

Für die quantitative Tg-Messung wird im Labor des Universitätsklinikums Marburg der Elektrochemiluminiszenz Immunoassay (ECLIA) cobas® der Firma Roche verwandt.

Laut Hersteller werden in diesem Test spezifische monoklonale Antikörper von der Maus gegen humanes Tg verwendet. Diese liegen zum einen verbunden mit Biotin und zum anderen mit einem Ruthenium-Komplex markiert vor. Nach Zugabe des Tg aus der Probe binden die Antikörper an das Tg und bilden mit ihm einen Sandwichkomplex. Nun werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben. Das Biotin des Sandwichkomplexes und das Streptavidin der Festphase binden aneinander, wodurch der gesamte Komplex an die Festphase gebunden wird. Das Reaktionsgemisch wird nun in eine Messzelle mit Elektroden gegeben, auf deren Oberfläche die Mikropartikel magnetisch fixiert werden. Die ungebundenen Substanzen werden mit einem Lösungsmittel entfernt. Nun wird eine Spannung angelegt, wodurch mithilfe des Ruthenium-Komplexes Chemiluminiszenz induziert wird, d.h. durch die chemische Reaktion wird eine elektromagnetische Strahlung im Bereich des sichtbaren Lichts generiert (Skoog et al. 1996). Diese wird mit einem Photomultiplier gemessen und das Ergebnis anhand einer Kalibrierungskurve abgelesen.

**Messbereich des im Labor des Universitätsklinikums Marburg für die Tg-Messung verwandten Elektrochemiluminiszenz Immunoassay (ECLIA) cobas® der Firma Roche:**

Untere Nachweisgrenze: 0,1 ng/ml

Obere Nachweisgrenze: 1.000 ng/ml

Proben mit Tg-Konzentrationen oberhalb des oberen Messbereiches können verdünnt werden, dann wird eine obere Nachweisgrenze bis 5000 ng/ml erreicht.

Die Produktion von Tg unterliegt bei gesunden, wie auch bei Tumorzellen der Kontrolle des TSH. Deshalb sollte bei einer Messung des Tg auch immer eine Kontrolle des TSH erfolgen (Pacini et al. 2006, Clark 2009). Das Tg steigt im Serum um den Faktor 5 bis 10 bei Stimulation mit endogenem TSH und etwas geringer bei Stimulation mit rhTSH (Schlumberger et al. 2004).

Ein Gramm gesundes Schilddrüsengewebe produziert bei physiologischen TSH-Werten etwa 1 µg/l Tg<sup>1</sup> und 0,5 µg/l unter TSH-Suppression (Demers et al. 2002, Iervasi et al. 2007). Die Tg-Konzentration wird außerdem von der physikalischen Schädigung von thyroidealem Gewebe und von der Aktivierung von TSH-Rezeptoren durch TSH oder TSH-Rezeptor-Antikörpern determiniert (Makarewicz et al. 2006). Bei etwa jedem 100. Patienten liegen heterophile, unspezifische Antikörper vor. Diese können ebenfalls mit dem Immunoassay interferieren, das Tg wird dann bei 60 % der Patienten falsch positiv oder falsch negativ gemessen (Giovannella et al. 2009b).

Nach erfolgter Schilddrüsenablation ist die Tg-Produktion durch im Körper verbliebene Karzinomzellen abhängig von der Masse des malignen Gewebes, vom Grad der Differenzierung der neoplastischen Zellen und von der Stimulation dieser Zellen durch TSH (Schlumberger et al. 2004).

Die größte Genauigkeit hat der Thyreoglobulinwert in der Nachsorge differenzierter Karzinome nach erfolgter Thyreoidektomie und Radioiodtherapie unter Stimulationsbedingungen (Eustitia-Rutten et al. 2004, Pacini et al. 2003).

Obwohl die Messung des Thyreoglobulins eine solch wichtige Rolle in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome spielt, gibt es aktuell noch keine einheitliche Meinung in der Fachwelt über Tg-Schwellenwerte, die Häufigkeit der Messung, ob die Messung des Tg unter TSH-Stimulation oder unter T<sub>4</sub>-Therapie erfolgen sollte und ob das Tg im Verlauf beobachtet werden sollte (Eustitia-Rutten et al. 2004, Iervasi et al. 2006, Zuccheli et al. 2009).

## **6.2 Antikörper gegen Tg und Tg-Wiederfindung**

Bei 15-25 % der Patienten mit Schilddrüsenkarzinomen werden initial Autoantikörper gegen Thyreoglobulin (TgAk) gefunden (Schlumberger et al. 2004). Im Körper zirkulierende Thyreoglobulin-Antikörper (TgAK) können mit Immunoassays interferieren, so dass falsch negative Tg-Werte gemessen werden (Clark 2009, Pacini et al. 2006). Deshalb sollte entweder direkt das Vorliegen von TgAk im Serum oder Plasma untersucht werden, oder die Thyreoglobulin-Wiederfindung gemessen werden. In der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg wird die Wiederfindung von den

---

<sup>1</sup> 1 µg/l entspricht der in der vorliegenden Studie verwandten Einheit 1 ng/ml

Proben zugesetztem rekombinantem Tg gemessen. Der Referenzbereich liegt bei 80-120 %. Unterschreitet die Wiederfindung diesen Referenzbereich, liegen im Serum Antikörper gegen Tg vor, die mit der Messung des Tg interferieren und den Tg-Test ungültig machen (Guder et al. 2009). Aus der vorliegenden Studie wurden deshalb Patienten ausgeschlossen, deren Tg-Wiederfindung ausserhalb des Referenzbereichs gemessen wurde. Auch sehr niedrige Konzentrationen von Tg-Antikörpern, welche mit den aktuellen Tests nicht gemessen werden können, können jedoch die Detektion von Tg behindern (Spencer et al. 2005).

## 7 Therapie

### 7.1 Chirurgische Therapie

Die primäre chirurgische Therapie besteht in einer Thyreoidektomie, also in der Entfernung möglichst des gesamten, sichtbaren Schilddrüsengewebes. Auch bei niedrigen Tumorstadien wird so das Rezidivrisiko gesenkt (Cooper et al. 2006, Pacini et al. 2006).

Eine radikale Ausräumung der medialen Halslymphknoten unter Erhalt des M. sternokleidomastoideus sollte, besonders bei Vorliegen eines papillären Karzinoms, erwogen werden. Bei papillären Karzinomen liegt in 15-90 % bereits bei Diagnosestellung ein Lymphknotenbefall vor, wobei sich in vielen Fällen die Lymphknoten klinisch unauffällig darstellen (Cooper et al. 2006, Schlumberger et al. 2003, Rothmund et al. 2007). Bei anderen histologischen Tumortypen ist ein Lymphknotenbefall seltener. Besteht präoperativ oder während der Operation der Verdacht auf Lymphknotenbefall, sollte auch das laterale und/oder posteriore Lymphknotenkompartiment entfernt werden. Die Lymphknotenkompartimente sollten en-bloc entfernt werden. Berry-picking, also das Aufsuchen einzelner Lymphknoten, sollte vermieden werden (Cooper et al. 2006, Rothmund et al. 2007).

Bei allen genannten Operationen gilt es, die Nn. laryngei recurrentes zu schonen und mindestens eine Nebenschilddrüse zu erhalten (Cooper et al. 2006, Rothmund et al. 2007).

Nach Thyreoidektomie ist bei 93 % der Patienten noch Restschilddrüsengewebe erhalten, besonders in den schwierig zugänglichen Regionen der Oberlappenpole und des Lobus pyramidalis (Salivatori et al. 2007).

Das operative Vorgehen beim Vorliegen eines papillären Mikrokarzinoms stellt eine Ausnahme dar. Da dieser Tumor eine sehr gute Prognose hat, wird zurzeit eine Hemithyreoidektomie ohne Lymphknotenentfernung empfohlen. Auch folgt auf die chirurgische Entfernung keine weitere Therapie, wie etwa eine Radioiod- oder Chemotherapie (Cooper et al. 2006).

## 7.2 Radioiodtherapie

Im Anschluss an die Thyreoidektomie wird in der Therapie der differenzierten Schilddrüsenkarzinome, zur vollständigen Ablation eventuell postoperativ verbliebenen Schilddrüsen- und/oder Tumorgewebes, eine Radioiodtherapie mit  $^{131}\text{I}$ -NaI durchgeführt. Sie senkt die Rezidivrate und verringert die Mortalitätsrate der Patienten im Langzeitverlauf (Dietlein et al. 2010). Auch Metastasen, Lokalrezidive, Lymphknotenmetastasen oder inoperable Tumormasse können so entdeckt und behandelt werden. Die Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit des malignen Gewebes Iod aufzunehmen und zu speichern. Diese Fähigkeit wird hauptsächlich durch die Expression des  $\text{Na}^+/\text{I}^-$ -Symporters vermittelt, welche zusammen mit dem Differenzierungsgrad des Tumorgewebes mit der Zeit abnimmt. Deshalb sollte die Therapie möglichst frühzeitig und mit einer hohen  $^{131}\text{I}$ -NaI-Aktivität begonnen werden, damit die größtmögliche Aufnahme der Substanz in die malignen Zellen erfolgt. Eine Radioiodtherapie ist umso effektiver, je kleiner die behandelte Tumormasse ist. Kontraindikationen sind Schwangerschaft und Stillzeit (Reiners 2006).

Vor Beginn der Therapie sollte eine iodarme Diät eingehalten und keine iodhaltigen Medikamente gegeben werden.

Etwa vier Wochen nach der Thyreoidektomie wird die TSH-Konzentration im Serum bestimmt. Sie sollte  $> 30 \text{ mU/l}$  betragen, damit eine ausreichende Radioiodaufnahme in die Karzinom- bzw. Schilddrüsenzellen erwartet werden kann. Ist schon eine Hormonersatztherapie eingeleitet worden, muss sie, zur optimalen Stimulation der Iodaufnahme durch TSH, für die erfolgreiche Durchführung der Radioiodtherapie abgesetzt werden. Für eine ausreichende TSH-Erhöhung im Serum wird Levothyroxin vier Wochen und Liothyronin zwei Wochen vor Beginn der Radioiodtherapie abgesetzt (Reiners 2006).

Alternativ kann die Hormonsubstitution beibehalten und stattdessen das verbliebene Gewebe während der Ablation mit rekombinantem TSH (rhTSH) stimuliert werden. In diesem Fall wird bei den Patienten keine Hypothyreose ausgelöst und somit die Lebensqualität der Patienten nicht so stark eingeschränkt wie unter Hormonkarenz (Lee et al. 2010). Die Behandlung mit rhTSH ist sehr kostenintensiv. Sie kann jedoch die Hospitalisation verkürzen, was wiederum Kosten einsparen würde (Borget et al. 2007, Mernagh et al. 2006). Beide Methoden sind bezogen auf die Ablation und auch auf das

Auffinden von Tumorresiduen gleich effektiv und sicher (Haugen et al. 1999, Elisei et al. 2009, Khan et al. 2010, Lee et al. 2010).

Nach systemischer Gabe von  $^{131}\text{I}$ -NaI per oral in Form einer Kapsel, wird ein Teil der Substanz vom iod-speichernden Schilddrüsenrestgewebe aufgenommen. Je nach Radioiodspeicherung werden 1-3 GBq verabreicht, im Gewebe sollen Dosen > 300 Gy erreicht werden.  $^{131}\text{I}$  ist ein Beta-Strahler, dessen Wirksamkeit im Gewebe nur etwa 1-2 mm weit reicht. Die Strahlung verursacht lokal eine meist symptomlose Strahlungsentzündung, die zu Apoptose und Nekrose führt. So werden das verbliebene Schilddrüsen-gewebe, sowie Tumorzellen und deren Metastasen, zerstört (Reiners 2006, Rothmund et al. 2007).

In 70 % der Behandlungen tritt als Frühkomplikation der Radioiodtherapie eine passagere Myelodepression auf, die sich oft als Leukopenie zeigt. Auch eine Sial-adenitis tritt bei 30 % der Patienten auf. Sie kann mit Kühlung und Anregung des Speichelflusses durch saure Bonbons behandelt werden. Als weitere Nebenwirkungen treten in 30 % der Fälle eine passagere Gastritis und in 10-20 % lokale Schwellungen auf. Als Spätkomplikation, besonders nach repetitiver Therapie, tritt in 10-20 % der Fälle ein Sicca-Syndrom auf und bei ca. 10 % eine persistierende Leukopenie. Nach Bestrahlung von Lungenmetastasen kommt es bei 1 % der Patienten zu einer Lungenfibrose. Mit einer Latenzzeit von fünf Jahren wurde außerdem eine um 1 % erhöhte Inzidenz für Leukämie beobachtet (Alexander et al. 1998, Reiners 2006).

### **7.3 Systemische Chemotherapie**

Das differenzierte Schilddrüsenkarzinom reagiert wenig sensibel auf die Gabe von Zytostatika. Bei Versagen der Radioiodtherapie bei Patienten mit Metastasen oder Lokalrezidiven sollte jedoch eine zytostatische Therapie mit Doxorubicin versucht werden. Etwa 40 % der Patienten sprechen auf dieses Zytostatikum an. In diesem Fall liegen die Tumorremissionsraten zwischen 4,8 und 13,5 Monaten und die Lebenszeit kann um 15-20 Monate verlängert werden (Reiners 2006).

## **7.4 Medikamentöse Redifferenzierung**

Bei Vorliegen von Metastasen, die die Fähigkeit zur Iodspeicherung verloren haben, kann mit einer 13-cis-Retinsäure versucht werden, die Zellen wieder zu differenzieren und damit eine erneute Radioiodaufnahme zu erreichen. Es sprechen jedoch nur etwa 20-50 % der Patienten auf diese Therapie an (Hotze et al. 2003, Silberstein et al. 2011).

## **7.5 Perkutane Strahlentherapie**

Die perkutane Bestrahlung mit Dosen von maximal 60 Gy ist eine palliative Therapie, da differenzierte Karzinome wenig sensibel darauf reagieren. Eine prophylaktische Strahlentherapie, die zusätzlich zur Radioiodtherapie durchgeführt wird, hat keine eindeutigen Vorteile (Hotze et al. 2003).

## **7.6 Nachsorge**

Weil differenzierte Schilddrüsenkarzinome zu jeder Zeit nach der Primärtherapie wieder auftreten können, erfolgt die Nachsorge der Patienten ihr Leben lang (Schlumberger et al. 2004). Direkt im Anschluss an die Schilddrüsenablation wird eine lebenslange Therapie mit  $T_4$  eingeleitet, um einerseits die fehlenden Hormone zu substituieren und andererseits die Produktion von TSH über negative Rückkopplung zu unterdrücken. In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg wird das  $T_4$  bei Patienten in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome so hoch dosiert, dass das TSH möglichst unterhalb der Nachweisgrenze bleibt. Dies soll eventuell vorhandene Schilddrüsen-, sowie Tumorzellen supprimieren und diese vom Wachstum abhalten. Die supprimierten Zellen werden so zusätzlich von der Produktion der Schilddrüsenhormone und des Tg abgehalten (Zuccheli et al. 2009). Eine hoch dosierte  $T_4$ -Therapie kann kardiovaskuläre Nebenwirkungen und eine Reduktion der Knochenmasse zur Folge haben, weshalb für Low-risk Patienten eine niedriger dosierte  $T_4$ -Therapie diskutiert wird (Holt et al. 2007).

In der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg werden die Patienten zur Nachsorge im ersten Jahr nach Primärtherapie alle drei Monate einbestellt. Hierbei erfolgt eine Kontrolle des Tg-Wertes unter suppressiver Hormontherapie, sowie eine Kontrolle von TSH,  $T_3$  und  $T_4$ . Zusätzlich wird eine

Sonografie der Halsregion durchgeführt. Bleibt der Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze und die Sonografie ebenfalls ohne suspekten oder pathologischen Befund, so erfolgt ab dem zweiten Jahr nach Primärtherapie die Nachsorge nach obengenanntem Schema nur noch einmal jährlich. Wird bei einer dieser Kontrollen jedoch ein Tg-Wert oberhalb der Nachweisgrenze gemessen, oder es wird in der Sonografie ein pathologischer oder suspekter Befund erhoben, so erfolgt im dreimonatigen Abstand eine erneute Kontrolle. Findet sich hierbei weiterhin ein pathologischer Befund, so wird je nach Befund die weitere Diagnostik mit FNAB, CT, MRT und/oder PET eingeleitet und gegebenenfalls eine Operation oder Radioiodtherapie angeschlossen. Ab welchem Tg-Schwellenwert jedoch davon ausgegangen werden kann, dass in der weiterführenden Diagnostik auch malignes Gewebe detektiert werden kann, ist jedoch aktuell nicht bekannt (Eustitia-Rutten et al. 2004, Pacini et al. 2006, Reiners et al. 2008). Nach einem solchen Schwellenwert wird in der vorliegenden Arbeit gesucht.

### 7.6.1 Einteilung der Patienten in Risikogruppen

Zur Einschätzung des individuellen Risikos des Auftretens eines Rezidivs werden die Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in drei Gruppen eingeteilt (Benbassat et al. 2007, Dietlein et al. 2010): Es wird zwischen Very low-risk, Low-risk und High-risk Patienten unterschieden, also zwischen Patienten mit sehr niedrigem, niedrigem und hohem Risiko für das Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen.

**Tabelle 5: Rezidivrisiko-Einteilung durch die European Thyroid Association**

p = histopathologisch gesichert c = klinischer Befund

Very low-risk Patienten	Low-risk Patienten	High-risk Patienten
pT1a cN0 M0	pT1b pN0 / cN0 M0	jedes T3 – Stadium
	pT1 pN0	jedes T4 – Stadium
	pT2 pN0 / cN0 M0	jedes pN1 cN1
		jedes M1

(Dietlein et al. 2010)



### **7.6.2 Weitere Risikofaktoren für das Wiederauftreten von Tumorgewebe**

Zusätzlich werden in der Literatur noch weitere Risikofaktoren diskutiert, die ein Rezidiv oder eine Metastasierung bei einem Patienten begünstigen können:

- Onkozytärer Tumortyp (Links et al. 2005)
- Follikulärer Tumortyp (Verburg et al. 2010)
- Alter  $\geq 45$  Jahre (Cooper et al. 2009, Verburg et al. 2010)
- Alter 41-60 Jahre (Elisei et al. 2010)
- Lokale Infiltration des Tumors bei Primär-OP (Pelttari et al. 2010)
- Männliches Geschlecht (Mazzaferri et al. 2001)

Kriterien für die völlige Abwesenheit von Tumorgewebe hat die American Thyroid Association 2009 definiert:

1. kein klinischer Anhalt für Tumor
2. kein Anhalt für Tumorgewebe in der Bildgebung (keine Radioiodaufnahme außerhalb des Schilddrüsenbettes bei der primären Radioiodtherapie, oder kein Tumoranhalt bei einem kürzlich erfolgten diagnostischen Radioiodscan und in der Sonografie)
3. kein nachweisbares Tg während TSH-Suppression und –Stimulation ohne das Vorliegen von interferierenden Antikörpern (Cooper et al. 2009)

## **8 Patienten und Methoden**

### **8.1 Patientenstichprobe**

#### **8.1.1 Einschlusskriterien**

Es wurden die Akten aller Patienten ausgewertet, welche zwischen dem 01.01.2000 und dem 21.01.2009 in der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg wegen eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt wurden und mindestens zweimalig vorstellig geworden sind.

Um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten die Patienten die Primärtherapie der Schilddrüsenablation schon durchlaufen haben. Die Primärtherapie besteht aus Thyreoidektomie und ablativer Radioiodtherapie. Nach Möglichkeit sollten die Patienten mindestens zweimalig mit Radioiod abladiert worden sein, um eine Tg-Produktion durch gesundes Schilddrüsenrestgewebe ausschließen zu können. Hatten die Patienten nur eine einzige Radioiodtherapie bekommen, so musste der Tg-Wert in einem Zeitraum von 180 Tagen nach der Radioiodtherapie mindestens einmalig unterhalb der Nachweisgrenze gewesen sein, damit das Schilddrüsen-, sowie das Tumorgewebe als vollständig entfernt angesehen werden konnten. Auch durften diese Patienten in keiner anderen Untersuchung in diesem Zeitraum einen positiven Befund aufweisen.

Nur bei den Patienten, welche diese Kriterien erfüllten, konnte der Tg-Wert als ein Kriterium für das Vorliegen eines erneuten Tumorwachstums, bzw. einer Metastasierung betrachtet werden.

#### **8.1.2 Ausschlusskriterien**

Ausgeschlossen wurden alle Patienten, welche die oben genannten Kriterien nicht erfüllen konnten.

Ein Patient wurde außerdem ausgeschlossen, weil sich die bei ihm erhobenen positiven Befunde in der Ganzkörperszintigrafie und im MRT bei der anschließenden Operation als Thymusgewebe herausgestellt hatten.

### 8.1.3 Patientencharakteristika

**Anzahl der Patienten:** Es wurden Daten von insgesamt 188 Patienten in die vorliegende Studie eingeschlossen. Hierbei handelt es sich um 125 Frauen und 63 Männer.

**Mittleres Diagnosealter:** Das mittlere Alter der Patienten bei Diagnosestellung betrug  $49,4 \pm 17,13$  Jahre mit einem Maximum von 83,2 Jahren und einem Minimum von 13,3 Jahren. Bei den Frauen lag das mittlere Diagnosealter bei  $48,5 \pm 17,40$  Jahren mit einem Maximum bei 83,2 Jahren und einem Minimum von 13,8 Jahren, bei den Männern betrug es  $51,4 \pm 16,43$  mit einem Maximum von 77,8 Jahren und einem Minimum von 13,3 Jahren.

**Tabelle 6: Alter der Patienten bei Erstdiagnose**

Anzahl [N]	Mittelwert	Maximum	Minimum
weibliche Patienten	$48,5 \pm 17,40$ Jahre	83,2 Jahre	13,8 Jahre
männliche Patienten	$51,4 \pm 16,43$ Jahre	77,8 Jahre	13,3 Jahre
alle Patienten	$49,4 \pm 17,13$ Jahre	83,2 Jahre	13,3 Jahre

**Tumortypen:** Von den 188 Patienten hatten 107 ein papilläres Karzinom, 59 ein follikuläres Karzinom, 6 ein papillär-follikulär gemischtes Karzinom und 16 ein oxyphiles Karzinom.

**Tabelle 7: Verteilung der Tumortypen**

Anzahl [N]	papilläre Karzinome	follikuläre Karzinome	gemischte Karzinome	oxyphile Karzinome	alle Karzinome
weibliche Patienten	79	32	3	11	125
männliche Patienten	28	27	3	5	63
alle Patienten	107	59	6	16	188

Verteilt auf die Geschlechter hatten von den 125 weiblichen Patienten 79 ein papilläres Karzinom, 32 ein follikuläres Karzinom, 3 ein papillär-follikulär gemischtes Karzinom und 11 ein oxyphiles Karzinom.

Von den 63 männlichen Patienten hatten 28 ein papilläres Karzinom, 27 ein follikuläres Karzinom, 3 ein papillär-follikulär gemischtes Karzinom und 5 ein oxyphiles Karzinom.

**Mittlerer Beobachtungszeitraum:** Der Mittelwert des Beobachtungszeitraums der Patienten lag insgesamt bei  $4,4 \pm 2,67$  Jahren. Der maximale Beobachtungszeitraum lag bei 9,0 Jahren, der minimale Beobachtungszeitraum bei 0,1 Jahren.

**Tabelle 8: Beobachtungszeitraum der Patienten**

Anzahl	mittlerer Beobachtungszeitraum	Maximum	Minimum
weibliche Patienten	$4,6 \pm 2,63$ Jahre	9,0 Jahre	0,3 Jahre
männliche Patienten	$4,0 \pm 2,68$ Jahre	8,5 Jahre	0,1 Jahre
Gesamtzahl [N]	$4,4 \pm 2,67$ Jahre	9,0 Jahre	0,1 Jahre

Bei den Frauen lag der Mittelwert der Beobachtungszeiträume bei  $4,6 \pm 2,63$  Jahren, mit einem Maximum von 9,0 und einem Minimum von 0,3 Jahren. Bei den Männern lag dieser Mittelwert bei  $4,0 \pm 2,68$  Jahren mit einem Maximum von 8,5 Jahren und einem Minimum von 0,1 Jahren.

**Mittlerer Erkrankungszeitraum:** Der Erkrankungszeitraum wurde definiert als die Zeit zwischen Primäroperation und der letzten in diese Studie aufgenommene Untersuchung. Der mittlere Erkrankungszeitraum der Patienten lag bei  $5,8 \pm 4,99$  Jahren, bei einem Maximum von 38,9 Jahren und einem Minimum von 0,4 Jahren. Bei 9 Patienten konnte der Zeitpunkt der Operation nicht ermittelt werden, da sie außerhalb Marburgs operiert worden waren. Diese Patientengruppe bestand aus 7 Frauen und 2 Männern, hier konnte der Erkrankungszeitraum nicht berechnet werden.

**Tabelle 9: Erkrankungszeiträume verteilt auf die Geschlechter**

Erkrankungszeitraum	Mittelwert	Maximum	Minimum
weibliche Patienten	$6,1 \pm 5,33$ Jahre	38,9 Jahre	0,4 Jahre
männliche Patienten	$5,1 \pm 4,14$ Jahre	24,5 Jahre	0,5 Jahre
alle Patienten	$5,8 \pm 4,99$ Jahre	38,9 Jahre	0,4 Jahre

Der mittlere Erkrankungszeitraum betrug bei den weiblichen Patienten  $6,1 \pm 5,33$  Jahre, mit einem Maximum von 38,9 Jahren und einem Minimum von 0,4 Jahren. Bei der Berechnung fielen die 7 Patientinnen heraus, bei denen das Datum der Primäroperation nicht bekannt ist. Bei den männlichen Patienten lag der mittlere Erkrankungszeitraum bei  $5,1 \pm 4,14$  Jahren mit einem Maximum

von 24,4 Jahren und einem Minimum von 0,5 Jahren. Hier fielen ebenfalls die 2 Patienten aus der Berechnung heraus, bei denen das Datum der Primär-OP nicht bekannt ist.

Der mittlere Abstand von der Primär-OP zur ersten in diese Studie eingehenden Untersuchung betrug  $1,2 \pm 3,56$  Jahre mit einem Maximum von 30,5 Jahren und einem Minimum von 0. Aus dieser Berechnung fielen ebenfalls die 9 Patienten ohne OP-Datum heraus.

**TNM-Stadien-Verteilung:** Bei 28 Patienten konnte anhand der Patientendokumentation kein TNM-Stadium ermittelt werden. Die TNM-Stadien der übrigen Patienten setzten sich, verteilt auf die Geschlechter, wie folgt zusammen:

**Tabelle 10: TNM-Stadien verteilt auf die Geschlechter**

TNM- Stadium	weibliche Patienten	männliche Patienten	Gesamtzahl [N]	Gesamtzahl [%]
T1aN0	15	5	20	12,5
T1bN0	6	1	7	4,4
T2N0	32	17	49	30,6
T3N0	21	7	28	14,9
T4N0	8	3	11	5,9
T1aN1	7	3	10	6,3
T1bN1	0	1	1	0,6
T2N1	7	3	10	6,3
T3N1	3	5	8	5,0
T4N1	5	4	9	4,8
T1aN2	1	0	1	0,6
T1bN2	1	0	1	0,6
T4N2	1	0	1	0,6
T1a N1 M1	0	1	1	0,6
T3 N0 M1	1	0	1	0,6
T4 N0 M1	1	0	1	0,6
T4 N1 M1	1	0	1	0,6
alle TNM-Stadien	110	50	160	100

Seit 2002 gilt eine, im Hinblick auf die vorhergehende Einteilung von 1997, geringfügig veränderte Einteilung der TNM-Stadien (siehe Kapitel 4). Das am längsten zurückliegende Operationsdatum der in die Studie eingeschlossenen Patienten ist der 01.03.1970. Die aktuellste TNM-Einteilung ist aus dem Jahr 2010. Nach dieser Einteilung sind die Patienten der vorliegenden Studie, aufgrund der Datenerhebung bis 2009, jedoch noch nicht eingeteilt worden. Es war nicht in jedem Falle möglich, das TNM-Stadium nach der bei Datenerhebung aktuellsten Einteilung von 2002 zu ermitteln. In diesen Fällen wurden die TNM-Stadien nach der vorhergehenden Einteilung verwandt.

**Radioiodtherapien:** Im Mittel wurden bei den Patienten  $2,9 \pm 1,83$  Radioiodtherapien durchgeführt mit einem Maximum von 11 und einem Minimum von einer Radioiodtherapie. Die kumulative Gesamtaktivität betrug im Mittel  $18.434,08 \pm 14.513,73$  MBq mit einem Maximum von 84.409 MBq und einem Minimum von 3.286 MBq.

**Tabelle 11: Anzahl der Radioiodtherapien nach Tumortyp**

Tumortyp	Anzahl Radioiodtherapien	kumulative Gesamtaktivität [MBq]
<b>papilläre Karzinome</b>	$3,07 \pm 1,68$	$18.562,20 \pm 14.622,73$
<b>follikuläre Karzinome</b>	$2,29 \pm 1,97$	$19.487,31 \pm 15.000,77$
<b>gemischte Karzinome</b>	$3,08 \pm 2,67$	$16.928,00 \pm 10.375,93$
<b>oxyphile Karzinome</b>	$2,26 \pm 1,92$	$14.324,13 \pm 12.411,68$
<b>gesamt</b>	$3,05 \pm 1,79$	$18.434,08 \pm 14.513,73$
<b>Minimum</b>	1	3.286
<b>Maximum</b>	11	84.409

Hierbei wurden bei den Patienten mit papillärem Karzinom im Mittel  $3,07 \pm 1,68$  (Maximum 9, Minimum 1) Radioiodtherapien durchgeführt, mit einer mittleren kumulativen Gesamtaktivität von  $18.562,20 \text{ MBq} \pm 14622,72 \text{ MBq}$  (Maximum 84409,00 MBq, Minimum 3574,00 MBq).

Bei den Patienten mit follikulärem Karzinom wurden im Mittel  $3,17 \pm 1,77$  Radioiodtherapien durchgeführt (Maximum 11, Minimum 1). Hier betrug der Mittelwert der kumulativen Gesamtaktivität  $19.487,31 \pm 15.000,77 \text{ MBq}$  (Maximum 64493 MBq, Minimum 3382 MBq).

Die Patienten mit papillär-follikulär gemischtem Karzinom bekamen im Mittel  $3,08 \pm 2,67$  Radioiodtherapien (Maximum 6, Minimum 1). Die kumulative Gesamtaktivität betrug bei diesen Patienten  $16.928,00 \pm 10.375,93$  MBq (Maximum 33.828 MBq, Minimum 3.721 MBq).

Bei den Patienten mit oxyphilem Tumortyp wurden im Mittel  $2,63 \pm 1,87$  Radioiodtherapien durchgeführt (Maximum 9, Minimum 1). Die mittlere kumulative Gesamtaktivität betrug hier  $14.324,13 \pm 12.411,68$  MBq (Maximum 54.282 MBq, Minimum 3.286 MBq).

Bei den Radioiodtherapien wurden im Mittel Aktivitäten von  $6.475,20$  MBq  $\pm$   $3345,28$  MBq eingesetzt mit einem Maximum von  $18.944,00$  MBq und einem Minimum von  $2.823,00$  MBq.

**Tabelle 12: Aktivität je Radioiodtherapie bei den Patienten mit unterschiedlichem Karzinomtyp**

<b>Tumortyp</b>	<b>Aktivität je Radioiodtherapie [MBq]</b>	<b>Max [MBq]</b>	<b>Min [MBq]</b>
<b>papilläre Karzinome</b>	$6.475,20 \pm 3.345,28$	18.944	2.823
<b>follikuläre Karzinome</b>	$6.683,13 \pm 3.465,95$	17.501	3.382
<b>gemischte Karzinome</b>	$5.052,67 \pm 675,89$	5.710	3.721
<b>oxyphile Karzinome</b>	$5.665,73 \pm 2.077,59$	12.791	3.286
<b>gesamt</b>	$6.475,20 \pm 3345,28$	18.944	2.823

## 8.2 Datenerhebung

Es wurde eine Microsoft Access Datenbank erstellt und von sämtlichen Patienten Daten erhoben, die vom 01.01.2000 bis 21.01.2009 in der Nuklearmedizinischen Klinik des Universitätsklinikums Marburg aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms behandelt worden waren. Jedem Patienten wurde zufällig eine fortlaufende Identifikationsnummer zugeordnet. Alle Parameter wurden als Zahlenwert erhoben. Für Parameter, welche ursprünglich keine Zahl darstellten, wurde jede zugehörige Variable in einen Zahlencode von -1 bis 9 kodiert. Die -1 kodierte beispielsweise jeweils die Variable „nicht durchgeführt“ und 0 die Variable „ohne pathologischen Befund“. Die übrigen kodierten Variablen werden im Nachfolgenden aufgeführt.

Folgende Daten wurden aus den Akten der Patienten retrospektiv erhoben:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Tumortyp
- T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium
- Zeitpunkt der Primär-OP

Zu jeder einzelnen Untersuchung wurde ebenfalls eine fortlaufende Untersuchungsnummer erstellt.

Zur jeweiligen Untersuchung wurden außerdem erhoben:

- Untersuchungsdatum
- Verlaufstyp (Mehrfachauswahl: Routinekontrolle ambulant, Radioiodtherapie, stationäre Diagnostik oder Revisions-OP)

Für jede Patientenvorstellung wurden retrospektiv erhoben:

- Tg in ng/ml
- Tg-Wiederfindung in %
- TSH in mU/l
- FT<sub>3</sub> und FT<sub>4</sub> in pmol/l
- T<sub>3</sub>- bzw. T<sub>4</sub>-Hormondosis in ng



Zusätzlich wurde in der Datenbank kodiert, wie der zugehörige TSH-Wert sich auf die Schilddrüsen- bzw. Schilddrüsenkarzinomzellen auswirkte und somit auch auf deren Synthetisierung von Schilddrüsenhormonen und Thyreoglobulin.

Zur Auswahl standen:

- nicht gemessen
- Stimulation (TSH-Erhöhung nach mindestens zwei Wochen  $T_3$ -Hormonkarenz oder vier Wochen  $T_4$ -Hormonkarenz oder Stimulation mit Thyreotropin)
- Suppression ( $TSH \leq 0,1$  unter  $T_4$ -Hormontherapie)
- unvollständige Suppression ( $TSH \geq 0,1$  unter Hormontherapie)

Im Falle einer Radioiodtherapie wurde die hierbei applizierte Aktivität erhoben, die Anzahl der Radioiodtherapien erfasst und die Gesamtaktivität zum jeweiligen Zeitpunkt berechnet.

Schließlich wurden zu jedem Untersuchungsdatum die hierbei durchgeführten Untersuchungen mitsamt der zugehörigen Diagnose in Zahlen kodiert. Die genaue Darstellung dieser Kodierung befindet sich im Anhang.

### 8.3 Statistische Auswertung

Nach Beendigung der Datenerhebung wurden die Daten aus der Microsoft Access-Datenbank als Microsoft Excel-Tabellen extrahiert. Diejenigen Patienten, die nicht den oben genannten Einschlusskriterien entsprachen, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Mit Microsoft Excel wurden bei quantitativen Daten Mittelwerte, Standardabweichungen, Mediane, Quartile, Minima und Maxima berechnet. Die Einteilung der Patienten nach vorliegenden Befunden in die Diagnosegruppen „positiv“, „negativ“ und „unklar“ und die Zuteilung der Tg-Werte wurde mit dem Open-Source-Programm „R“ vorgenommen. Die genaue Einteilung wird im Folgenden näher erläutert. Aus diesen Daten wurden für Tg-Werte unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen mit dem Statistikprogramm SPSS Version 15 und 17 für die verschiedenen Tg-Werte Sensitivitäten und Spezifitäten berechnet und damit Reciever Operative Characteristic (ROC) -Kurven erstellt. Anhand der ROC-Kurven wurden die Tg-Werte ermittelt, an denen die Sensitivität und die Spezifität möglichst gleich waren. Dieser Wert ist der gesuchte Schwellenwert für Tg, bei dem in nachfolgender Diagnostik auch ein Tumoranhalt gefunden werden kann.

$$\text{Sensitivität [\%]} = \frac{\text{Anzahl der richtig Positiven}}{(\text{Anzahl der richtig Positiven} + \text{Anzahl der falsch Negativen})}$$

Bezogen auf diese Studie bezeichnet die Sensitivität den Anteil der Kranken (hier die Patienten mit vorhandenem Rezidiv bzw. vorhandenen Metastasen), die anhand des Tg auch richtig als krank erkannt werden. Die Sensitivität soll möglichst groß sein.

$$\text{Spezifität [\%]} = \frac{\text{Anzahl der richtig Negativen}}{(\text{Anzahl der richtig Negativen} + \text{Anzahl der falsch Positiven})}$$

Bezogen auf diese Studie bezeichnet die Spezifität den Anteil der Gesunden (ohne Rezidiv oder Metastasen), die anhand des Tg auch richtig als gesund erkannt werden. Die Spezifität soll ebenfalls möglichst groß sein.

Gesucht wird also der Tg-Schwellenwert der ROC-Kurve bei dem sowohl Sensitivität als auch Spezifität möglichst groß sind.

Zusätzlich zur ursprünglichen Fragestellung wurden die Tg-Werte auf das Vorhandensein bestimmter Risikogruppen untersucht. Hierfür wurden die Patienten mit Tg-Konzentrationen unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze, jedoch positivem Tumorstatus (falsch negative Tg-Befunde) näher betrachtet.

Anschließend wurden mit dem Programm „R“ Boxplots erstellt, um bestimmte Risikokriterien für das Auftreten eines Rezidivs oder von Metastasen genauer betrachten zu können. Untersucht wurden: Tumortyp, Tumorstadium, Alter und Lymphknoten-Befall der Patienten. Hierfür wurden mit dem Programm „R“, sowie mit Microsoft Excel Mediane, Quartile, Minima und Maxima berechnet.

Mediane werden von Ausreißern wenig beeinflusst. Mittelwerte werden dagegen wesentlich von Ausreißern bestimmt und geben dann - besonders bei kleinen Fallzahlen - die eigentlichen Verhältnisse verzerrt wieder. Bei kleinen Fallzahlen wurden deshalb Mediane und Quartile verwandt, die sich in diesem Fall besser zur Darstellung der tatsächlichen Verhältnisse eignen (Weiß 2008).

### **8.3.1 Definition des Tumorstatus der Patienten**

Die Patienten wurden mit dem Statistikprogramm „R“ nach dem Vorliegen eines Rezidivs bzw. einer Metastasierung in drei Gruppen eingeteilt: Tumorstatus „positiv“, „negativ“ und „unklar“. Bei allen Patienten musste die Primärtherapie bei Einschluss in die Studie bereits abgeschlossen sein (siehe Kapitel 8.1.1).

**Tumorstatus „negativ“:** Als Tumorstatus „negativ“ wurden diejenigen Patienten definiert, welche ab dem Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes keinen einzigen positiven Befund in folgenden Untersuchungen aufwiesen: Histologie, jede MRT, jede CT, diagnostische Szintigrafie, Szintigrafie im Anschluss an eine Radioiodtherapie, Szintigrafie des Knochens, PET bzw. PET-CT.

Der Einschluss in diese Studie erfolgte bei Patienten, die zwei ablative Radioiodtherapien bekommen hatten mit der ersten Untersuchung nach Abschluss der zweiten Radioiodtherapie. Bei Patienten mit nur einer ablativen Radioiodtherapie erfolgte der Einschluss in diese Studie ab dem Zeitpunkt, an dem das Tg in einem Zeitraum von 160 Tagen nach dieser Radioiodtherapie unterhalb der Nachweisgrenze lag. Auch in der weiteren Diagnostik durfte in

diesem Zeitraum kein positiver Befund erhoben worden sein. Außerdem musste mindestens eine Untersuchung während eines minimalen Beobachtungszeitraums von 365 Tagen durchgeführt worden sein. 105 der 188 Patienten wurden so als Tumorstatus „negativ“ eingestuft.

**Tumorstatus „positiv“:** Als Tumorstatus „positiv“ definiert wurden Patienten mit mindestens einem positiven Befund innerhalb des Beobachtungszeitraumes in folgenden Untersuchungen: Histologie, jedes MRT, jedes CT, diagnostische Szintigrafie, Szintigrafie im Anschluss an eine Radioiodtherapie, Szintigrafie des Knochens, PET bzw. PET-CT. Der Beobachtungszeitraum wurde definiert, wie bei den Patienten mit dem Tumorstatus „negativ“. 59 Patienten fielen anhand dieser Kriterien in die Gruppe mit positivem Tumorstatus.

Das Kriterium Sonografie der Halsregion wurde nicht mit in die Studie aufgenommen. Es hatte sich während der Datenerhebung gezeigt, dass die Art der Befundung keine eindeutige Zuordnung nach der vorliegenden Datenbank zuließ. Die Befunde stellten sich als sehr untersucherabhängig heraus, oft wurde keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Interpretation des Befundes als maligne oder benigne gemacht, so dass die Aufnahme in die Datenbank zusätzlich von der Interpretation des Untersuchers abhängig wurde. Um diese Störfaktoren zu vermeiden, wurde die Sonografie der Halsregion aus der Studie ausgeschlossen.

**Tumorstatus „unklar“:** Als Patienten mit unklarem Rezidiv- bzw. Metastasierungsstatus wurden diejenigen Patienten definiert, welche sich in keine der anderen beiden Gruppen einteilen ließen. Hierbei handelt es sich vorwiegend um Patienten, bei welchen zwar in keinem bildgebenden Verfahren ein positiver Befund festgestellt wurde, die aber nicht die ausreichend lange Beobachtungszeit von 365 Tagen vorweisen konnten, um in die Gruppe mit dem Tumorstatus „negativ“ aufgenommen zu werden. 24 Patienten wurden so als Tumorstatus „unklar“ eingestuft.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der Patienten nach dem Tumorstatus und dem Tumortyp:

**Tabelle 13: Tumorstatus-Verteilung nach Tumortyp**

Tumortyp	Tumorstatus							
	positiv		negativ		unklar		gesamt	
<b>papilläre Karzinome</b>	33	55,9 %	58	55,2 %	16	66,7 %	107	56,9 %
<b>follikuläre Karzinome</b>	20	33,9 %	34	32,4 %	5	22,8 %	59	31,4 %
<b>gemischte Karzinome</b>	2	3,4 %	3	2,9 %	1	4,2 %	6	3,2 %
<b>oxyphile Karzinome</b>	4	6,8 %	10	9,5 %	2	8,3 %	16	8,5 %
<b>gesamt</b>	59	100 %	105	100 %	24	100 %	188	100 %

### 8.3.2 Zuordnung der Tg-Werte

Die Tg-Werte der Patienten ab dem Zeitpunkt des Einschlusses des jeweiligen Patienten bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes gingen in diese Studie ein (siehe Kapitel 8.1.1). Zur Begrenzung von Störfaktoren der Tg-Messung, wie dem Vorliegen von Tg-Antikörpern, mussten die in dieser Studie verwandten Tg-Werte eine zugehörige Tg-Wiederfindung von 70-120 % aufweisen (siehe Kapitel 6.2).

Die Zuordnung der Tg-Werte erfolgte in drei Schritten:

**1. Schritt:** die Patienten wurden anhand der oben genannten Kriterien in die Gruppen Tumorstatus „positiv“, „negativ“ oder „unklar“ eingeteilt (siehe Kapitel 8.3.1).

**2. Schritt:** jede durchgeführte Untersuchung des jeweiligen Patienten wurde dessen aktuellem Tumorstatus zugeordnet, also einem Tumorstatus „positiv“, „negativ“ oder „unklar“ zum Zeitpunkt dieser Untersuchung. Das bedeutet, dass zusätzlich der zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung aktuelle Stand der Therapie mit in die Zuordnung der Tg-Werte einbezogen wurde.

Für die Untersuchungen der Patienten mit positivem Tumorstatus war nur die Zuteilung zum aktuellen Tumorstatus „positiv“ oder „unklar“ möglich. Der aktuelle Tumorstatus wurde als „positiv“ definiert, wenn die jeweilige Untersuchung in einem Zeitraum von 100 Tagen vor Erhebung eines positiven

Befundes erfolgte, ohne dass in der Zwischenzeit eine Radioiodtherapie durchgeführt wurde. In diesem Fall wurde definiert, dass zum Zeitpunkt der Untersuchung Tumorzellen im Körper des Patienten vorhanden waren, der aktuelle Tumorstatus also „positiv“ war. Auch nach Erhebung eines positiven Befundes wurde der aktuelle Tumorstatus bis zur Durchführung einer erneuten Radioiodtherapie als „positiv“ definiert.

Für die Untersuchungen der Patienten mit negativem Tumorstatus waren nur die Zuteilungen zum aktuellen Tumorstatus „negativ“ oder „unklar“ möglich. Der aktuelle Tumorstatus wurde als „negativ“ definiert, wenn nach Erhebung des Befundes eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 365 Tagen gegeben war, ohne dass ein positiver Befund erhoben wurde.

Alle Untersuchungen der Patienten mit unklarem Tumorstatus wurden auch dem Tumorstatus „unklar“ zugeordnet.

**3. Schritt:** in diesem Schritt erfolgte die Zuordnung der Tg-Werte:

Allen Patienten mit positivem Tumorstatus wurde der kleinste Tg-Wert von allen bei ihnen durchgeführten Untersuchungen mit aktuell positivem Tumorstatus zugeordnet.

Allen Patienten mit negativem Tumorstatus wurde der größte Tg-Wert von allen Untersuchungen mit aktuell negativem Tumorstatus zugeordnet.

Den Patienten mit unklarem Tumorstatus wurde kein Tg-Wert zugeordnet.

Die Einteilung der Tg-Werte erfolgte nach oben genanntem Schema einmal für Tg-Werte unter Suppression- und ebenso für Tg-Werte unter Stimulationsbedingungen.

Bei 27 Patienten fehlten in diesem Zeitraum die Werte eines Tg unter Suppressionsbedingungen. Hierbei handelt es sich um 6 Patienten aus der Gruppe Tumorstatus „negativ“ und 21 Patienten aus der Gruppe Tumorstatus „positiv“. Bei den 24 Patienten der Gruppe „unklar“ fehlt per Definition der Befund. Deshalb konnte hier auch kein Tg-Wert zugeordnet werden. Insgesamt konnte also bei 137 Patienten ein Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen dem zugehörigen Befund zugeordnet werden.

### 8.3.3 ROC-Kurven und die Fläche unter der Kurve

Nach der wie oben beschriebenen Zuordnung der Tg-Werte wurden sowohl für die Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen, als auch für die Tg-Werte unter Stimulationsbedingungen Reciever Operating Characteristic –Analysen (ROC-Analysen) durchgeführt. Der Anteil der richtig positiven Tg-Befunde (Sensitivität) wurde hierfür, mit dem Statistikprogramm SPSS, gegen die falsch positiven Tg-Befunde (1-Spezifität) aufgetragen und die ROC-Kurve erstellt.

Die ROC-Analyse ist eine statistische Methode die es erlaubt, verschiedenen Schwellenwerten korrespondierende Sensitivitäten zuzuordnen und die zugehörige Spezifität anzugeben. Oder im umgekehrten Falle dem jeweiligen Schwellenwert korrespondierende Spezifitäten zuzuordnen und dann die zugehörige Sensitivität anzugeben (Hannequin et al. 1987).

Beide, Sensitivität wie auch Spezifität des Tg-Wertes beeinflussen die diagnostische Strategie in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome: Es gibt das Risiko, einen Patienten mit in der Bildgebung nachweisbarem Tumorgewebe anhand des Tg-Wertes nicht zu entdecken (falsch negativ). Und es gibt das Risiko, einen Patienten aufgrund eines erhöhten Tg-Wertes unnötiger Diagnostik und Therapie auszusetzen, obwohl in keinem bildgebenden Verfahren ein Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden können (falsch positiv). Beide Risiken werden gegeneinander aufgewogen. Falls das Risiko der falsch negativen Tg-Werte als größer angesehen wird als das Risiko der falsch positiven Tg-Werte, dann sollte eine möglichst hohe Sensitivität gewählt werden. Wird im umgekehrten Fall das Risiko der falsch positiven Tg-Werte als größer angesehen, sollte eine möglichst hohe Spezifität gewählt werden (Hannequin et al. 1987). In der vorliegenden Studie werden beide Risiken als gleich groß betrachtet und deshalb der Punkt der ROC-Kurve gesucht, an dem Sensitivität und Spezifität möglichst gleich groß sind.

Die Fläche unter der ROC-Kurve gibt die Gesamtgenauigkeit des diagnostischen Tests an. Bei einem Test, bei dem falsche Befunde ausgeschlossen wären, betrüge die Fläche unter der Kurve 1. Wäre ein Test nicht besser, als die zufällige Verteilung der Patienten in die Gruppen „positiv“ und „negativ“, betrüge die Fläche unter der Kurve 0,5 (Weiß 2008).

## 9 Ergebnisse

### 9.1 ROC-Kurven

Für das in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome wichtige Thyreoglobulin soll in der vorliegenden Studie ein Schwellenwert gefunden werden, der, mit möglichst großer Wahrscheinlichkeit, das Vorhandensein von in der weiteren Diagnostik detektierbarem Karzinomgewebe anzeigt.

Sowohl für das Tg unter Suppressionsbedingungen, als auch für das Tg unter Stimulationsbedingungen wurden hierfür ROC-Analysen durchgeführt. Der Anteil der richtig positiven Tg-Befunde (Sensitivität) wurde, mit dem Programm SPSS, gegen die falsch positiven Tg-Befunde (1-Spezifität) aufgetragen und so die ROC-Kurve erstellt.

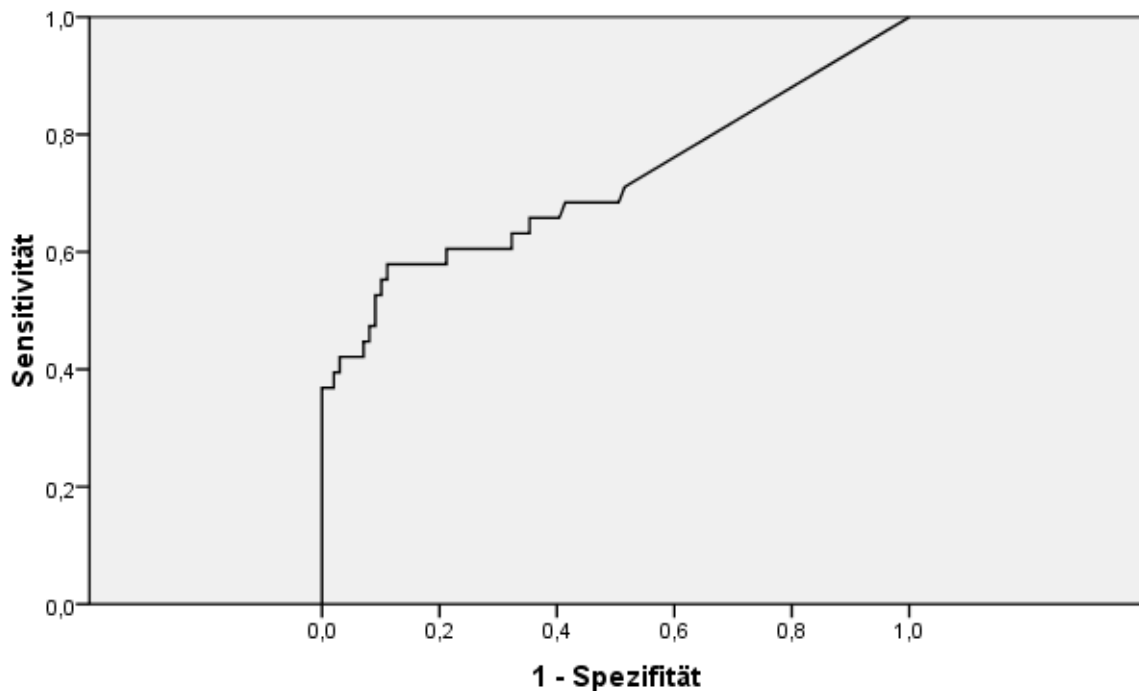
**Tabelle 14: Definition der Tg-Befunde zur Erstellung der ROC-Kurven**

Tg	Tumorstatus	
	positiv	negativ
positiv	Tg-Befund richtig positiv	Tg-Befund falsch positiv (1-Spezifität)
negativ	Tg-Befund falsch negativ	Tg-Befund richtig negativ (Sensitivität)



### 9.1.1 ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen

Abbildung 1: ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen



In diese ROC-Kurve (Abbildung 1) gingen die Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen von 38 Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“ und von 99 Patienten mit dem Tumorstatus „negativ“ ein. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,717.

Tabelle 15: relevante Koordinaten der ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen (Abbildung 1)

	Tg unter Suppressionsbedingungen [ng/ml]	Sensitivität	Spezifität
<b>höchste Sensitivität</b>	0,1	68,4 %	50,5 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	0,16	65,8 %	64,6 %
<b>höchste Spezifität</b>	9,63	36,8 %	100,0 %

Die höchste Sensitivität unter Suppressionsbedingungen liegt bei 68,4 % und wird an der unteren Nachweisgrenze, bei einem Tg von 0,1 ng/ml, erreicht. Die korrespondierende Spezifität beträgt 50,5 %.

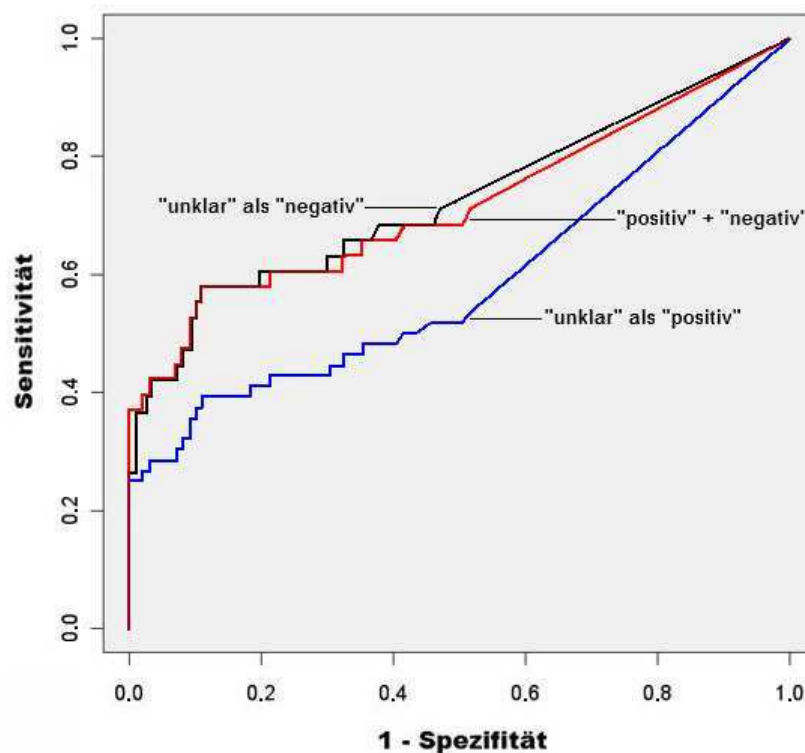
Das Ziel dieser Studie ist es, einen Tg-Wert zu finden, bei dem nicht nur möglichst kein Patient mit einem Rezidiv oder Metastasen übersehen wird (hohe Sensitivität), sondern bei dem in einem bildgebenden Verfahren auch Tumorgewebe nachgewiesen werden kann (hohe Spezifität). Deshalb wird in dieser Studie das Risiko der falsch negativen Tg-Befunde und das Risiko der

falsch positiven Tg-Befunde als gleichwertig betrachtet. Der zugehörige Tg-Wert liegt auf der ROC-Kurve an dem Punkt, wo Sensitivität und Spezifität gleich groß sind. Bei einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 0,16 ng/ml sind in dieser Studie Sensitivität und Spezifität annähernd gleich. Die Sensitivität liegt bei diesem Tg bei 65,8 % und die Spezifität bei 64,6 %. Die höchste Spezifität unter Suppressionsbedingungen wird bei einem Tg von 9,63 ng/ml erreicht. Hier findet sich eine Spezifität von 100 %, wobei die Sensitivität auf 36,8 % sinkt.

### 9.1.2 Tg unter Suppressionsbedingungen bei Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“

Als Patienten mit unklarem Tumorstatus wurden diejenigen Patienten definiert, welche sich nicht als Tumorstatus „positiv“ oder „negativ“ einstufen ließen. Hierbei handelte es sich vorwiegend um Patienten, bei denen zwar kein positiver Befund festgestellt wurde, die aber auch nicht die ausreichend lange Beobachtungszeitraum vorweisen konnten, um in die Patientengruppe mit dem Tumorstatus „negativ“ aufgenommen zu werden. Die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ wurden einmal als „positiv“ (Abbildung 2, blaue ROC-Kurve) und einmal als „negativ“ (Abbildung 2, grüne ROC-Kurve) gewertet.

**Abbildung 2: ROC-Kurven für Tg-Befunde der Patienten mit unklarem Tumorstatus als Tumorstatus „positiv“ und „negativ“ gewertet im Vergleich mit der ROC-Kurve ohne Tg-Befunde der Patienten mit unklarem Tumorstatus**



### ROC-Kurven für Tg-Werte der Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ als Tumorstatus „positiv“ gewertet

Für die Erstellung dieser ROC-Kurve (Abbildung 2, blaue ROC-Kurve) wurden ebenfalls Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen verwandt. Die richtig positiven Tg-Befunde wurden gegen die richtig negativen Tg-Befunde aufgetragen. Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ wurden als Tumorstatus „positiv“ gewertet. In die Gruppe mit dem Tumorstatus „positiv“ gingen nun die Tg-Werte

von 56 Patienten ein. In der Gruppe mit dem Tumorstatus „negativ“ gingen wieder die Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen von 99 Patienten ein. Werden die Patienten mit Tumorstatus „unklar“ als Tumorstatus „positiv“ gewertet, dann werden niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht, als wenn die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ nicht mit in die Berechnung der ROC-Kurve eingehen. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,589.

**Tabelle 16: relevante Koordinaten der Kurve „unklar“ als „positiv“ (Abbildung 2, blaue ROC-Kurve)**

	<b>Tg unter Suppressionsbedingungen [ng/ml]</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>höchste Sensitivität</b>	0,10	51,8 %	59,5 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	0,10	51,8 %	59,5 %
<b>höchste Spezifität</b>	9,63	25 %	100 %

### **ROC-Kurve der Tg-Werte der Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ als „negativ“ gewertet**

Für die Erstellung dieser ROC-Kurve (Abbildung 2, grüne ROC-Kurve) wurde erneut der Anteil an richtig positiven Tg-Befunden (Sensitivität) gegen die falsch positiven Tg-Befunde (1-Spezifität) aufgetragen. Die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ wurden diesmal als „negativ“ gewertet. Insgesamt gingen die Tg-Werte von 38 Patienten mit dem Status „positiv“ und von nun 117 Patienten mit dem Status „negativ“ in die Kurve ein.

Im Vergleich mit der ROC-Kurve ohne Einschluss der Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ steigen die Sensitivitäten und Spezifitäten geringfügig an, wenn die Patienten mit Status „unklar“ als „negativ“ betrachtet werden. Eine Spezifität von 100 % wird allerdings erst bei einem Tg von 39,52 ng/ml und mit einer Sensitivität von lediglich 26,3 % erreicht. Die Fläche unter der Kurve beträgt nun 0,727.

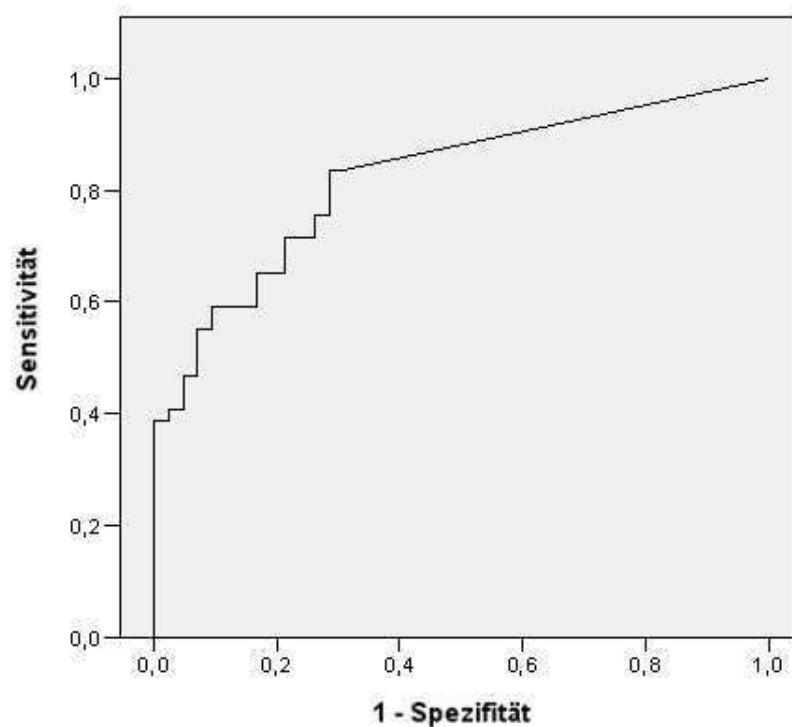
**Tabelle 17: relevante Koordinaten der ROC-Kurve „Unklar“ als „Negativ“ (Abbildung 2)**

	<b>Tg unter Suppressionsbedingungen [ng/ml]</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>höchste Sensitivität</b>	0,10	68,4 %	53,8 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	0,15	65,8 %	65,8 %
<b>höchste Spezifität</b>	39,52	26,3 %	100 %

### 9.1.3 ROC-Kurve für Tg unter Stimulationsbedingungen

Mit den Tg-Werten unter Stimulationsbedingungen wurde eine weitere ROC-Kurve erstellt (Abbildung 3). In diese Kurve gingen die Tg-Werte von 49 Patienten mit Tumorstatus „positiv“ und die Tg-Werte von 42 Patienten mit dem Status „negativ“ ein. Werte der Patienten mit dem Status „unklar“ gingen in diese ROC-Kurve nicht ein.

**Abbildung 3: ROC-Kurve für TG unter Stimulationsbedingungen**



Die höchste Sensitivität unter Stimulationsbedingungen beträgt 83,7 % und wird an der unteren Nachweisgrenze, dem Tg von 0,1 ng/ml, erreicht. Die korrespondierende Spezifität beträgt hier 71,4 %.

Wird das Risiko der falsch negativen Tg-Befunde und das Risiko der falsch positiven Tg-Befunde als gleichwertig angesehen, also der Punkt der ROC-Kurve gewählt, an dem Sensitivität und Spezifität annähernd gleich groß sind, so liegt der zugehörige Tg-Wert für Tg unter Stimulationsbedingungen bei 1,44 ng/ml. Die Sensitivität liegt bei diesem Tg bei 73,5 % und die Spezifität bei 73,8 %.

Die höchste Spezifität von 100 % wird mit einer korrespondierenden Sensitivität von 38,8 % bei einem Tg unter Stimulationsbedingungen von 24,6 % erreicht.

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,823.

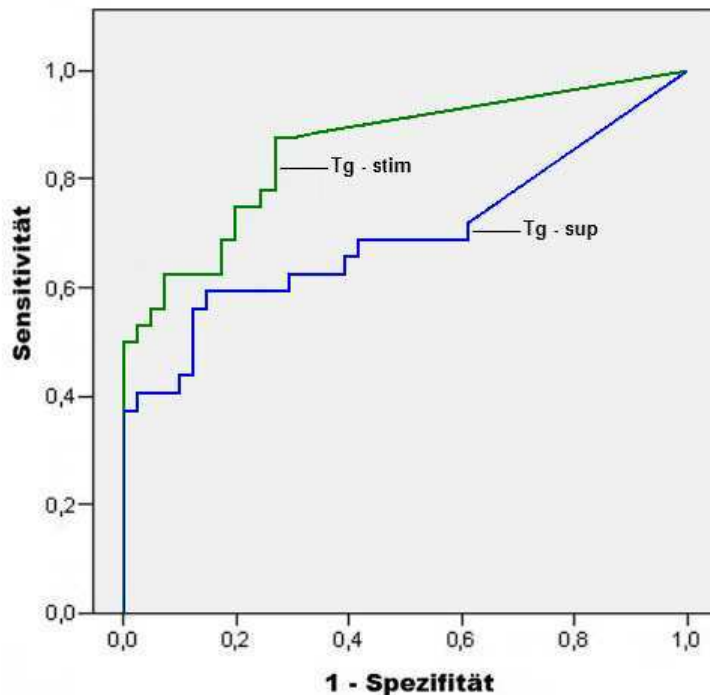
**Tabelle 18: relevante Koordinaten der ROC-Kurve für Tg unter Stimulationsbedingungen (Abbildung 3)**

	<b>Tg unter Suppressionsbedingungen [ng/ml]</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>höchste Sensitivität</b>	0,1	83,7 %	71,4 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	1,44	73,5 %	73,8 %
<b>höchste Spezifität</b>	24,6	38,8 %	100 %

#### **9.1.4 ROC-Kurven für Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen bei denselben Patienten**

Um die Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen und die Tg-Werte unter Stimulationsbedingungen direkt miteinander vergleichen zu können, wurde eine ROC-Kurven erstellt, in die nur die Tg-Werte derjenigen Patienten eingingen, bei denen sowohl ein Tg unter Stimulation als auch ein Tg unter Suppression erhoben worden ist (Abbildung 4). Die Messung des Tg unter Suppression und die Messung des Tg unter Stimulation stammen also von demselben Patienten, die Zeitpunkte dieser beiden Messungen können jedoch voneinander abweichen. Unter diesen Bedingungen gingen die Tg-Werte von 32 Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“ und von 41 Patienten mit dem Status „negativ“ in die ROC-Kurve ein.

**Abbildung 4: ROC-Kurven für Tg unter Stimulations- und Suppressionsbedingungen bei denselben Patienten**



Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,697 für das Tg unter Suppressionsbedingungen (Abbildung 4, blaue ROC-Kurve) und für das Tg unter Stimulationsbedingungen 0,857 (Abbildung 4, grüne ROC-Kurve). Der Punkt der ROC-Kurve, an dem die Sensitivität und die Spezifität etwa gleich groß sind liegt in diesem Fall bei Tg unter Suppressionsbedingungen bei 0,24 ng/ml bei einer Sensitivität von 62,5 % und einer Spezifität von 63,4 %. Dieser Punkt befindet sich bei der ROC-Kurve für Tg unter Stimulationsbedingungen bei einem Tg von 1,565 ng/ml mit einer Sensitivität von 75 % und einer Spezifität von 75,6 %.

**Tabelle 19: relevante Koordinaten der ROC-Kurven für Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen bei denselben Patienten (Abbildung 4)**

	<b>Tg unter Suppressions- bedingungen [ng/ml]</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>höchste Sensitivität</b>	0,1	68,8 %	39,0 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	0,24	62,5 %	63,4 %
<b>höchste Spezifität</b>	6,14	37,5 %	100 %
	<b>Tg unter Stimulations- bedingungen [ng/ml]</b>	<b>Sensitivität</b>	<b>Spezifität</b>
<b>höchste Sensitivität</b>	0,13	87,5 %	73,2 %
<b>Sensitivität <math>\approx</math> Spezifität</b>	1,57	75,0 %	75,6 %
<b>höchste Spezifität</b>	24,61	50,0 %	100 %

## **9.2 Patienten mit Tg-Konzentrationen unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze, aber positivem Tumorstatus (falsch negativer Tg-Befund)**

Bei elf Patienten wurden positive Befunde in der Bildgebung erhoben, obwohl der Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml gelegen hatte. Auf der Suche nach möglichen Risikofaktoren für falsch negative Tg-Messungen, wurden diese Patienten näher betrachtet.

Bei den Patienten der vorliegenden Studie mit falsch negativen Tg-Befunden unter Suppressionsbedingungen, fiel zum Zeitpunkt der Messung dieses Tg-Wertes auf:

- Zehn von elf Patienten hatten mehr als drei Radioiodtherapien erhalten.
- Die Patienten hatten im Median gleich viel Radioiodtherapien erhalten, jedoch mit geringerer Gesamtaktivität, wie die Patienten mit positivem Befund und nachweisbarem Tg.
- Sechs Patienten hatten ein papilläres Karzinom, drei ein follikuläres Karzinom, ein Patient ein gemischtes Karzinom und ein Patient ein oxyphiles Karzinom.
- Zehn von elf Patienten hatten ein N1-Tumorstadium.
- Drei der Patienten hatten Lymphknotenmetastasen, bei allen Dreien wurden diese auch in der Sonografie der Halsregion entdeckt.
- Vier der Patienten bekamen ein reines Lokalrezidiv, welches nur bei einem Patienten in der Sonografie auch entdeckt worden ist.
- Bei sieben Patienten ist der Tg-Wert bei TSH-Stimulierung nachweisbar geworden, bei einem Patienten fehlt der zugehörige Tg-Wert unter Stimulationsbedingungen und bei drei Patienten ist auch nach Stimulation der Tg-Wert unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml geblieben.



**Tabelle 20: Charakteristika der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden unter Suppressionsbedingungen zum Zeitpunkt des positiven Befundes in der Bildgebung**

ID	Befund in der Bildgebung	Tg unter Stimulationsbedingungen [ng/ml]	Sonografie der Halsregion	Karzinomtyp	Radioiodtherapien [N]	Gesamtaktivität [MBq]	Alter bei Diagnose [Jahre]
6	lokale Lymphknotenmetastase GK-Szintigrafie und PET	< 0,01	+	papillär Tx N1	5	39.212	32,86
16	Lokalrezidiv und lokale Lymphknotenmetastasen GK-Szintigrafie	23,49	+	papillär T4 N1 Mx	3	14.980	72,58
19	vorderes Mediastinum Anreicherung in der PET	< 0,01	-	papillär pT2 N1a Mx	2	17.079	21,63
33	lokale Lymphknotenmetastase GK-Szintigrafie	32,54	+	papillär T1 N1 Mx	4	22.278	43,43
50	diffuse Lungenmetastasierung CT-Thorax	1,48	-	gemischt pT2 G1 N1 Mx	3	17.538	65,15
55	mediastinale Lymphknotenmetastase GK-Szintigrafie	< 0,01	-	follikulär pT3 N1 pMx	4	34.795	61,69
79	Lokalrezidiv SPECT, GK-Szintigrafie	2,5	+	papillär T3 N1a	3	14.953	41,18
85	Lokalrezidiv GK-Szintigrafie	0,16	-	papillär T3 N1a	5	50.567	63,91
101	Hirnmetastase MRT	1,32	-	follikulärCa Tx N1 M1	3	17.397	48,21
115	Lokalrezidiv GK-Szintigrafie	-	-	onkozytär Tx N0 M0	5	27.954	68,52
219	Lokalrezidiv GK-Szintigrafie	1,05	-	follikulär Tx N1 M1	4	20.229	76,79

### 9.2.1 Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund

Die Patienten mit positivem Tumorstatus erhielten im Median 4 Radioiodtherapien mit einer Gesamtaktivität von 30.103 MBq. Weniger Radioiodtherapien mit niedrigerer Gesamtaktivität bekamen die Patienten mit negativem Tumorstatus. Sie bekamen im Median 2 Radioiodtherapien mit einer Gesamtaktivität von 10.745 MBq im Median. Insgesamt bekamen die Patienten im Median 3 Radioiodtherapien mit im Median 15.032 MBq Gesamtaktivität.

**Tabelle 21: Radioiodtherapien und Gesamtaktivität nach Tumorstatus**

		Gesamtaktivität [MBq]				
Tumorstatus	Anzahl [N]	Minimum	unteres Quartil	Median	oberes Quartil	Maximum
„negativ“	105	3.286	8.984	10.745	15.169	37.538
„positiv“	58	14.630	21.327	30.103	43.553	84.409
gesamt	163	3.286	9.394	15.032	25.794	84.409
		Anzahl Radioiodtherapien [N]				
Tumorstatus	Anzahl [N]	Minimum	unteres Quartil	Median	Oberes Quartil	Maximum
„negativ“	105	1	2	2	3	9
„positiv“	59	2	3	4	6	11
gesamt	164	1	2	3	4	11

Bei der Berechnung der Gesamtaktivität fiel ein Patient mit positivem Befund heraus, weil die kumulative Aktivität, die er erhalten hatte, nicht erhoben werden konnte. Die Anzahl der erhaltenen Radioiodtherapien konnte jedoch erhoben werden, weswegen er in diese Berechnung eingeschlossen ist.

Die Patienten mit positivem Tumorstatus und falsch negativen Tg-Befunden hatten zum Zeitpunkt der Erhebung des falsch negativen Tg-Befundes im Median 4 Radioiodtherapien erhalten mit einer Gesamtaktivität von im Median 20.229 MBq.

**Tabelle 22: Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei Patienten mit Tg < 0,1 ng/ml und positivem Tumorstatus**

		Gesamtaktivität [MBq]				
Befund	Patienten [N]	Minimum	unteres Quartil	Median	oberes Quartil	Max
Tumorstatus positiv Tg < 0,1 ng/ml	11	14.953	17.238	20.229	31.374,50	50.657
		Anzahl Radioiodtherapien [N]				
Befund	Patienten [N]	Minimum	unteres Quartil	Median	oberes Quartil	Max
Tumorstatus positiv Tg < 0,1 ng/ml	11	2	3	4	4,5	5

Die Patienten mit positivem Tumorstatus bei nicht nachweisbaren Tg-Konzentrationen erhielten im Median gleich viele Radioiodtherapien, wie alle Patienten mit positivem Tumorstatus, jedoch mit im Median geringerer Gesamtaktivität.

### 9.2.2 Tumortypen bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund

Sechs der Patienten mit falsch negativem Tg-Befund hatten ein papilläres Karzinom, drei ein follikuläres Karzinom, ein Patient ein gemischtes Karzinom und ein Patient ein oxyphiles Karzinom.

Von den 188 Patienten hatten 57 % ein papilläres Karzinom, 31 % ein follikuläres Karzinom, 3 % ein gemischtes Karzinom und 9 % ein oxyphiles Karzinom.

**Tabelle 23: Tumortyp nach Tumorstatus**

	papilläre Karzinome		follikuläre Karzinome		gemischte Karzinome		oxyphile Karzinome		gesamt	
Tumorstatus	Patienten [N]	%	Patienten [N]	%	Patienten [N]	%	Patienten [N]	%	Patienten [N]	%
„negativ“	58	55	34	32	3	3	10	10	105	100
„positiv“	33	56	20	34	2	3	4	7	59	100
„unklar“	16	67	5	23	1	4	2	8	24	100
gesamt	107	57	59	31	6	3	16	9	188	100

Von den Patienten mit falsch positiven Tg-Befunden hatten 54 % ein papilläres Karzinom, 27 % ein follikuläres Karzinom, 9 % ein gemischtes Karzinom und 9 % ein oxyphiles Karzinom. Anteilig setzen sich die beiden Patientengruppen ähnlich zusammen, wenn sie anhand der Tumortypen betrachtet werden.

**Tabelle 24: Tumortypen der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden**

papilläre Karzinome		follikuläre Karzinome		gemischte Karzinome		oxyphile Karzinome		alle Karzinome	
Anzahl [N]	%	Anzahl [N]	%	Anzahl [N]	%	Anzahl [N]	%	Anzahl [N]	%
6	54	3	27	1	9	1	9	11	100

### 9.2.3 initialer Lymphknotenbefall bei Patienten mit falsch negativem Tg-Befund

43 der 188 Patienten (23 %) hatten bei Diagnosestellung einen nachgewiesenen Lymphknotenbefall. 10 der 11 Patienten mit positivem Tumorstatus und falsch negativem Tg-Befund gehören in diese Gruppe der Patienten mit N1-Stadium (siehe Tabelle 20).

### 9.2.4 Alter der Patienten mit falsch negativem Tg-Befund

Im Vergleich mit allen Patienten dieser Studie sind die Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden bei Diagnosestellung älter. Der Median des Alters bei Diagnosestellung liegt bei allen Patienten bei 47,56 Jahren und bei den Patienten mit falsch negativen Tg-Werten bei 61,69 Jahren.

**Tabelle 25: Alter aller Patienten und der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden**

Patienten [N]	Alter bei Diagnosestellung				
	Minimum	unteres Quartil	Median	oberes Quartil	Maximum
alle Patienten [N=188]	13,25	36,14	47,56	63,74	83,22
Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden [N=11]	21,63	42,31	61,69	66,84	76,79

### **9.3 Tg im Zusammenhang mit Risikofaktoren**

Für das Persistieren bzw. Wiederauftreten von Tumorzellen werden u.a. das T-Stadium, das N-Stadium, der Tumortyp und das Alter bei Diagnosestellung als Risikofaktoren genannt (Cooper et al. 2009, Links et al. 2005, Verburg et al. 2010).

Die Patienten mit positivem Tumorstatus und die Patienten mit negativem Tumorstatus wurden nach T-Stadium, N-Stadium, Tumortyp und Alter anhand der Tg-Werte unter Suppressions- und unter Stimulationsbedingungen als Boxplots aufgetragen. Unter dem jeweiligen Plot ist die Anzahl [N] der Patienten angegeben, deren Tg-Werte in diesen Plot eingegangen sind.

### 9.3.1 Tg und Tumorstatus getrennt nach T-Stadium

Abbildung 5: Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und T-Stadium

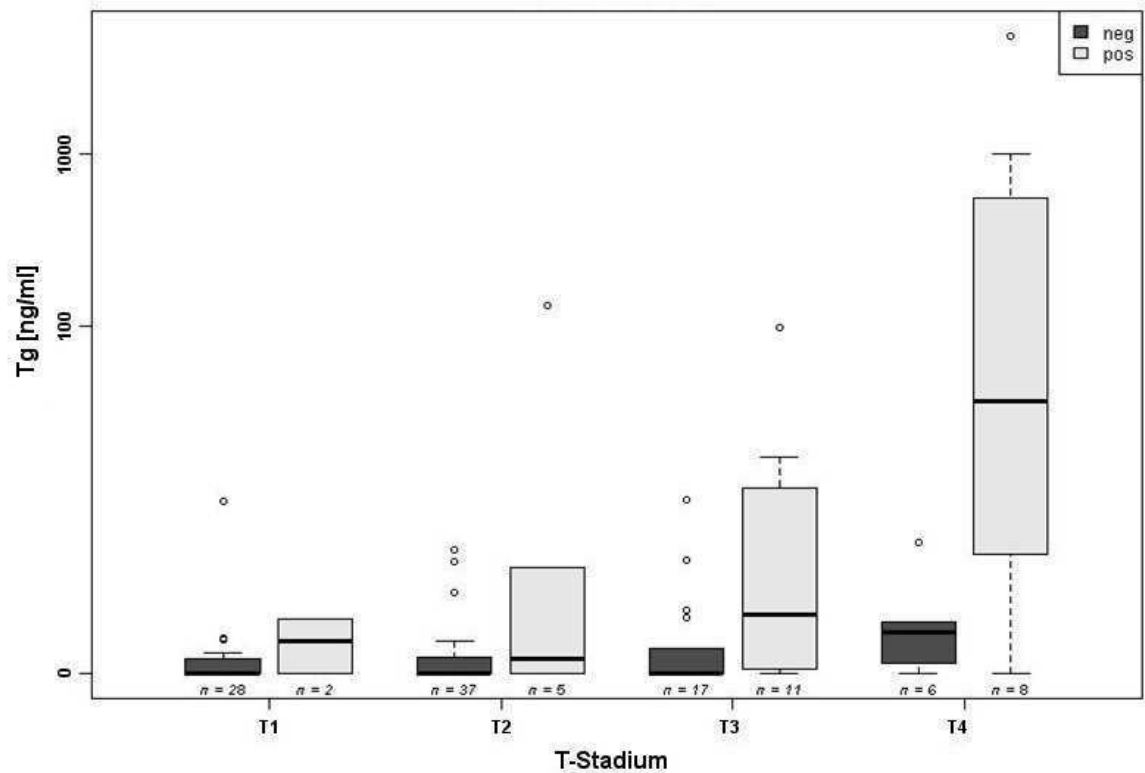
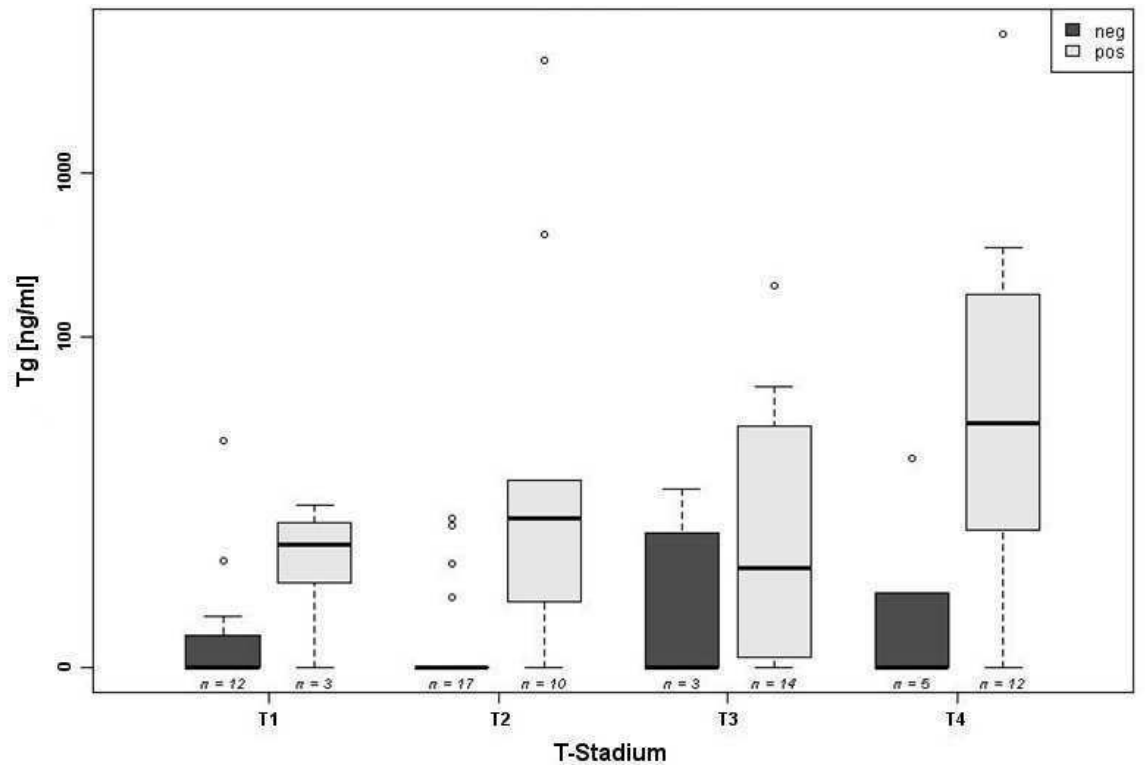


Abbildung 6: Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und T-Stadium



Die Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen der Patienten mit positivem Tumorstatus sind bei Patienten mit T-Stadien T1 und T2 im Median niedriger als beim T3-Stadium (siehe Abbildung 5). Bei Patienten mit dem initialen Tumorstadium T4 sind wiederum im Median höhere Tg-Werte gemessen worden, als bei den Patienten mit T3-Stadium. Die Tg-Konzentrationen unter Suppressionsbedingungen scheinen also in Abhängigkeit vom initialen Tumorstadium anzusteigen.

Unter Stimulationsbedingungen ist bei den Tg-Werten der Patienten mit positivem Tumorstatus und den Tumorstadien T1, T2 und T3 kein Anstieg in Abhängigkeit vom T-Stadium erkennbar (siehe Abbildung 6). Bei den Patienten mit T4-Stadien liegen im Median höhere Tg-Werte vor, als bei den Patienten mit niedrigeren T-Stadien.

Die Diskriminierung, zwischen den Patienten mit und den Patienten ohne nachweisbaren Tumorgewebe, ist bei Tg unter Stimulationsbedingungen deutlicher, als bei Tg unter Suppressionsbedingungen.

### **9.3.2 Tg und Tumorstatus getrennt nach N-Stadium**

Bei Patienten mit N1-Stadium gibt es weder unter Suppressionsbedingungen, noch unter Stimulationsbedingungen eine gute Diskriminierung zwischen den Tg-Werten der Patienten mit positivem und den Tg-Werten der Patienten mit negativem Tumorstatus (siehe Abbildungen 7 und 8). Unter Suppressionsbedingungen liegt der Median der Tg-Werte der Patienten mit positivem Befund sogar niedriger als der Median der Patienten mit negativen Befunden.

Bei den Patienten mit N0-Stadium liegt der Median der Tg-Werte der Patienten mit Tumorstatus „negativ“ bei 0. Bei den Patienten mit N1 und negativem Tumorstatus wurden jedoch unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen erhöhte Tg-Werte gemessen.

Abbildung 7: Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und N-Stadium

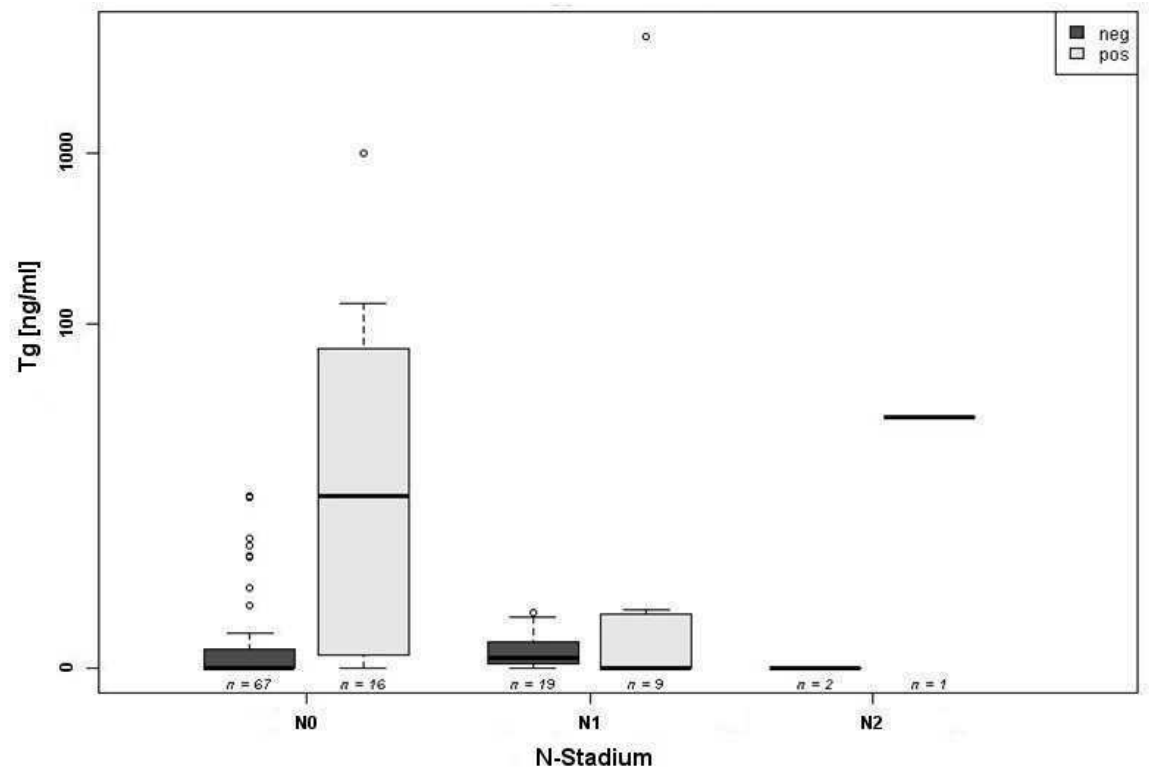
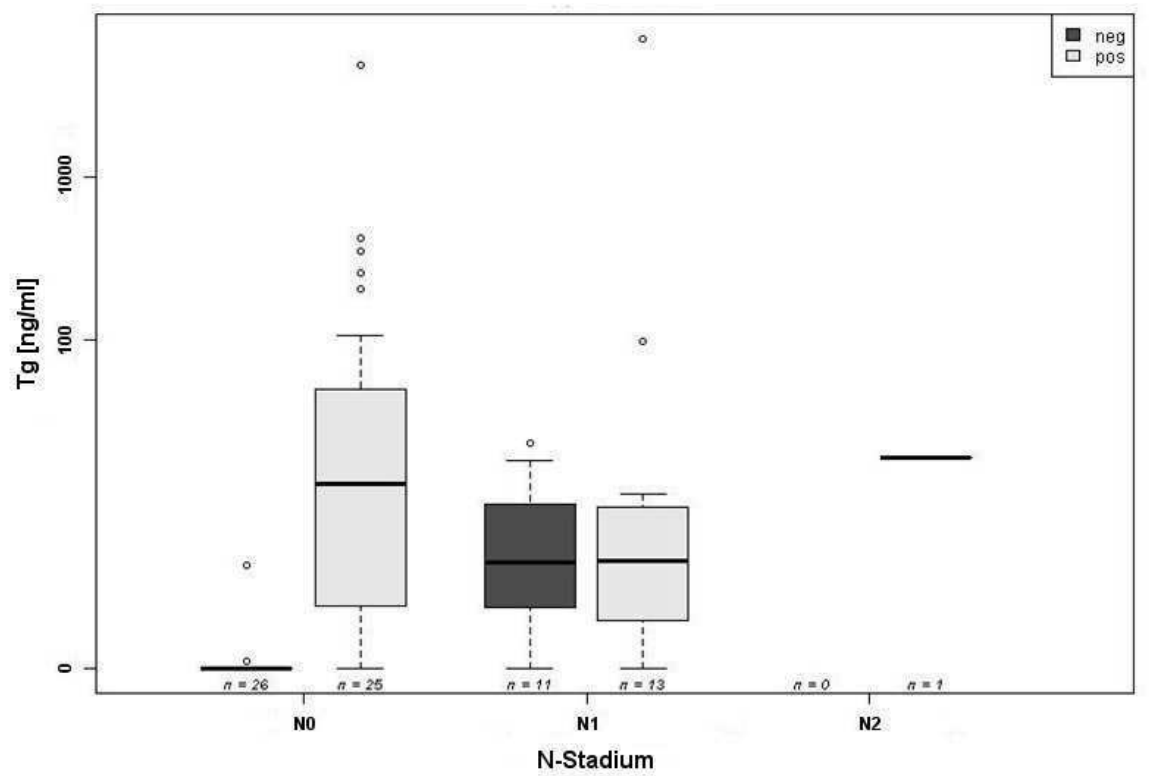


Abbildung 8: Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und N-Stadium





### **9.3.3 Tg und Tumorstatus getrennt nach Tumortyp**

Bei Patienten mit follikulärem und oxyphilem Tumortyp findet sich eine deutliche Erhöhung der Tg-Werte bei Patienten mit positivem Tumornachweis unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen. Bei den Boxplot für Tg unter Stimulationsbedingungen ist dies deutlicher, als bei den Boxplots für Tg unter Suppressionsbedingungen.

Für die Patienten mit gemischtem Tumortyp lässt sich in dieser Hinsicht keine Aussage treffen, da zu geringe Fallzahlen vorliegen.

Bei den Patienten mit papillärem Tumortyp findet sich bei den Tg-Werten unter Suppressionsbedingungen keine gute Diskriminierung zwischen Patienten mit positivem und Patienten mit negativem Tumorstatus. Unter Stimulationsbedingungen ist diese Diskriminierung deutlicher.

Bei den Patienten mit papillärem Tumortyp gibt es jedoch eine Häufung von Tg-Werten oberhalb der Nachweisgrenze bei negativem Tumorstatus (falsch positive Tg-Befunde), besonders unter Stimulationsbedingungen.

Die Tg-Werte sind unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen im Median bei Patienten mit papillärem Tumortyp geringer als bei Patienten mit follikulärem Tumortyp.

Abbildung 9: Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Tumortyp

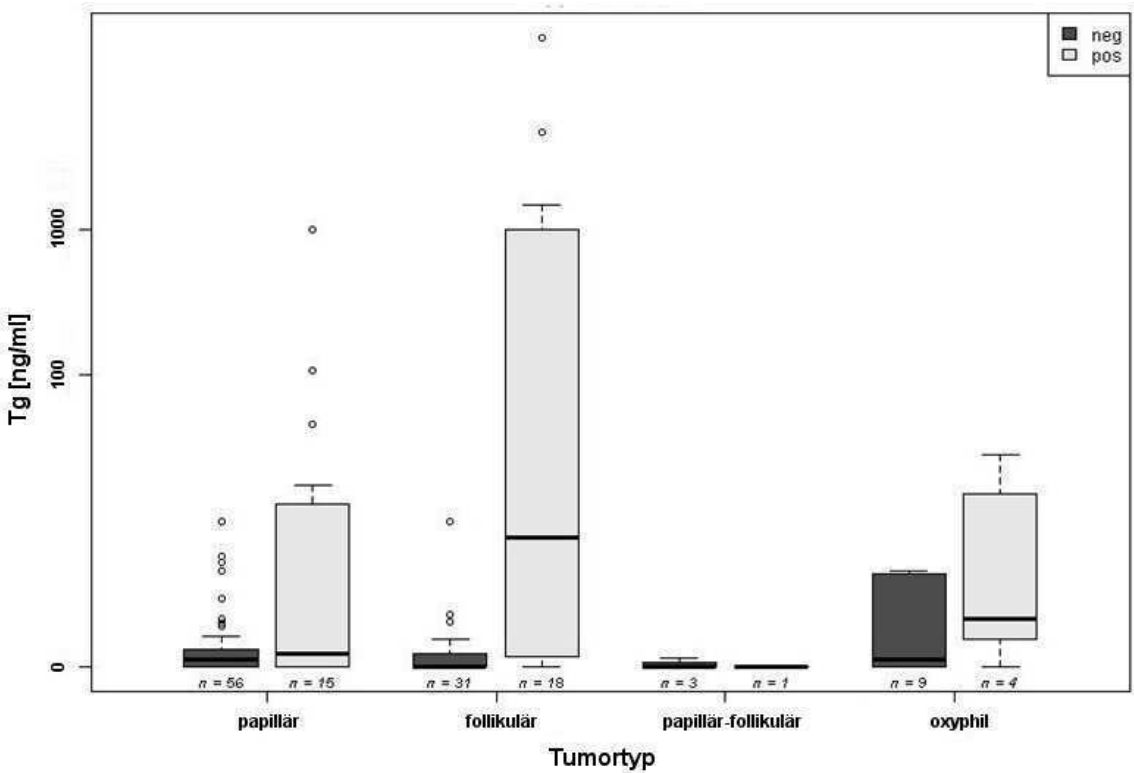
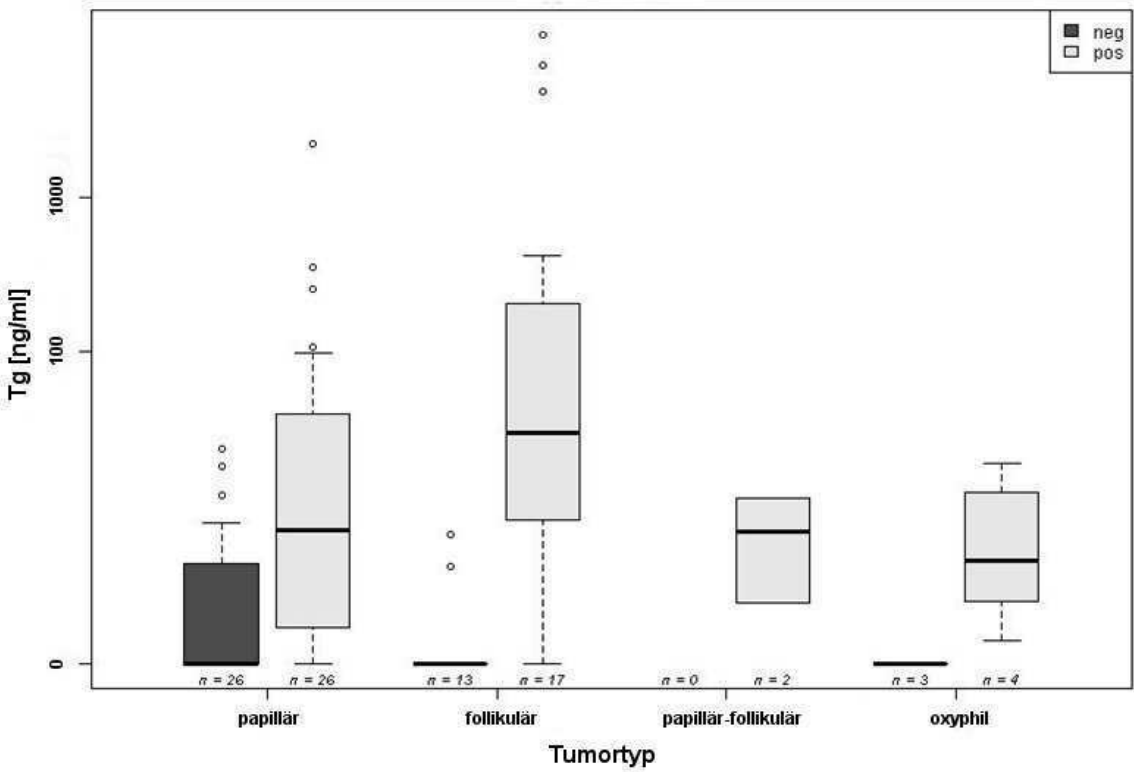


Abbildung 10: Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Tumortyp



### 9.3.4 Tg und Tumorstatus getrennt nach Alter

Abbildung 11: Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Alter

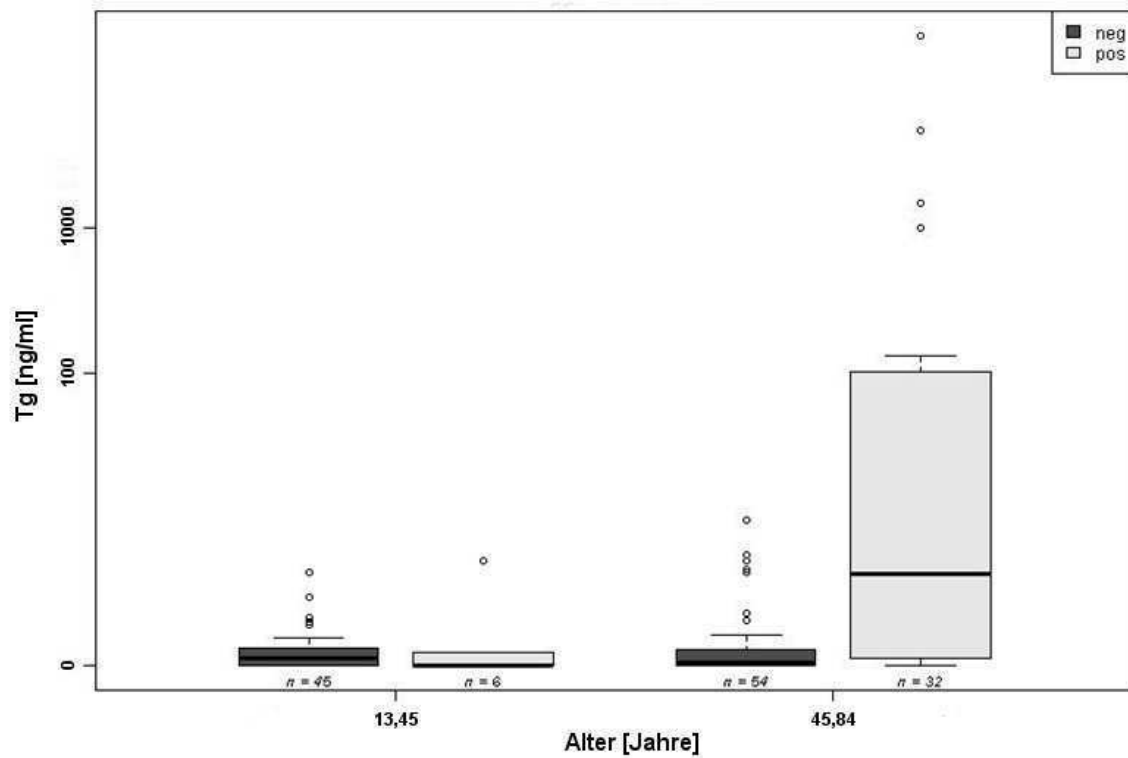
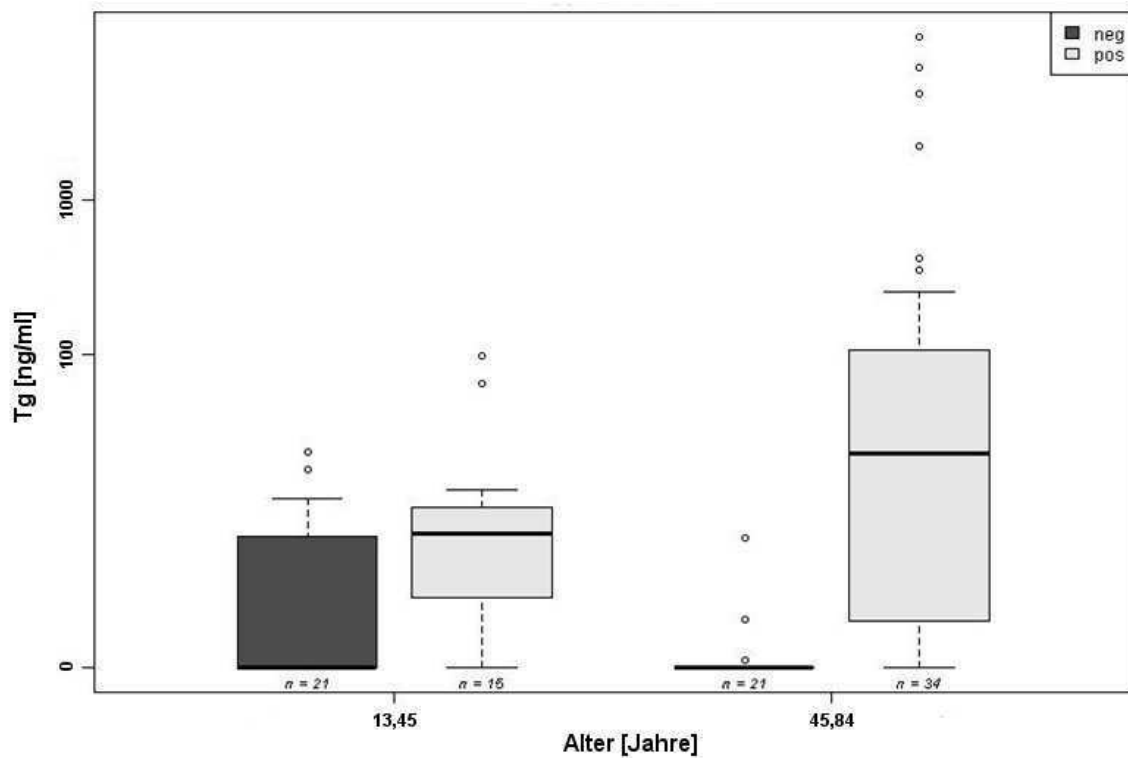


Abbildung 12: Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Alter



Bei den Patienten unter 45 Jahren gibt es weder unter Suppressions- noch unter Stimulationsbedingungen eine gute Diskriminierung zwischen den gemessenen Tg-Konzentrationen der Patienten mit und ohne Nachweis malignen Gewebes.

Bei den Patienten < 45 Jahren ohne Anhalt für Karzinomgewebe wurden gehäuft erhöhte Tg-Werte gemessen.

Um die Tg-Werte in Bezug auf die Altersverteilung und den Tumorstatus genauer betrachten zu können, wurden die einzelnen Tg-Befunde der Patienten noch einmal als Wolkendiagramm aufgetragen. Dabei fällt auf: Bei den Patienten unter 45 Jahren wurden im Vergleich mit den Patienten über 45 Jahren gehäuft erhöhte Tg-Werte gemessen, obwohl in keinem bildgebenden Verfahren Tumorgewebe detektiert wurde. Dies trifft auf Tg-Konzentrationen unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen zu.

Bei den Patienten mit positivem Tumornachweis werden bei den Patienten unter 45 Jahren niedrigere Tg-Konzentrationen gemessen, als bei den Patienten über 45 Jahren.

Abbildung 13: Tumorstatus und Altersverteilung der Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen

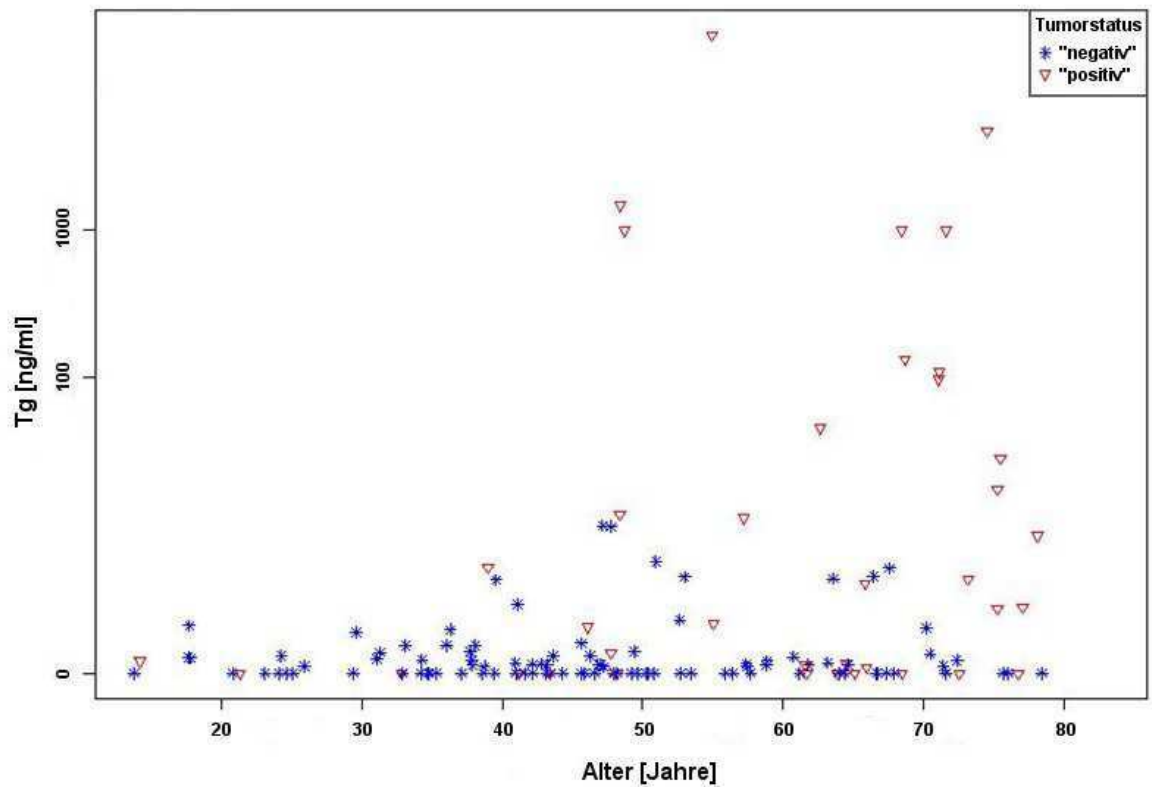
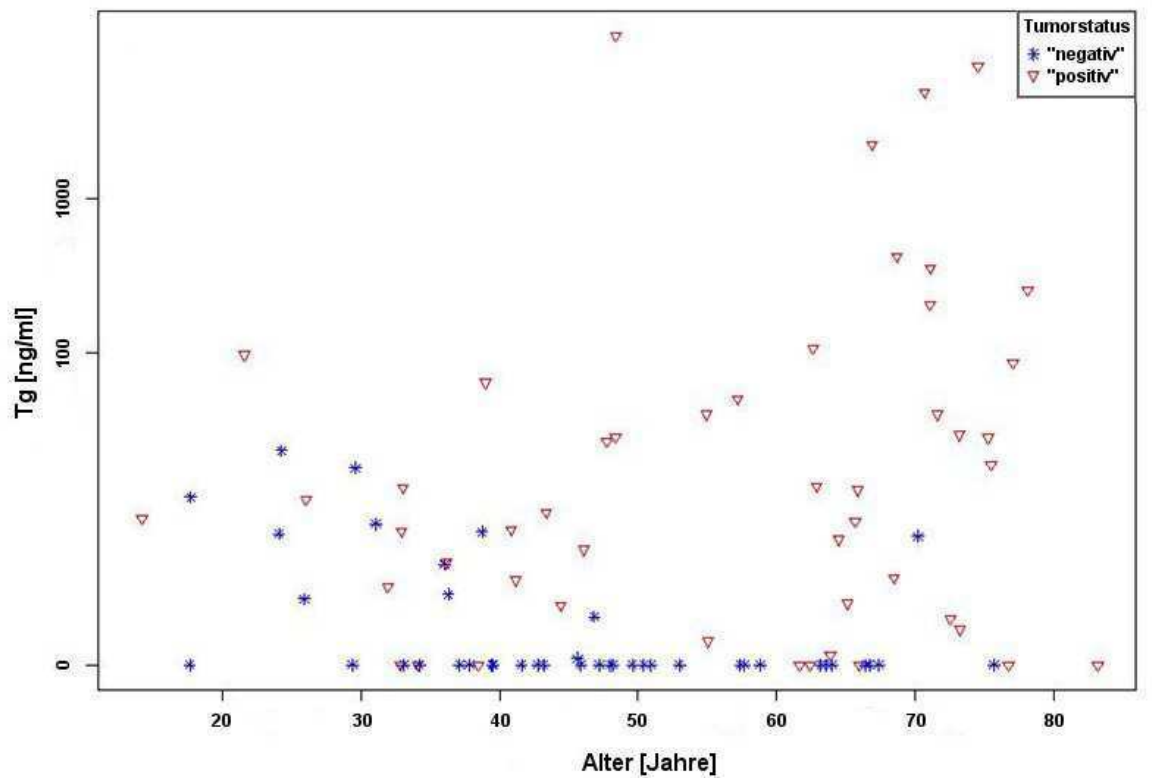


Abbildung 14: Tumorstatus und Altersverteilung der Tg-Werte unter Stimulationsbedingungen



## 10 Diskussion

Die Nachsorge der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen ist Gegenstand vieler Diskussionen. Es gibt aktuell keine einheitliche Meinung in der Fachwelt, da es einen Mangel an prospektiven Studien gibt und viele Studien nur über niedrige Patientenzahlen berichten (Silberstein 2011). Die Schwierigkeit in der Forschung besteht darin, dass diese Karzinome eine geringe Inzidenz und einen sehr langen Verlauf haben (Mazzaferri et al. 2003). Die aktuellen klinischen Behandlungspfade für die Nachsorge basieren größtenteils auf retrospektiven Kohortenstudien (Cooper et al. 2009, Mazzaferri et al. 2003, Pacini et al. 2006).

Ein frühere Diagnose und Behandlung des Primärtumors erhöht die Überlebensraten der Patienten (Mazzaferri et al. 2001). Jedoch gibt es keine gesicherten Daten, ob ein früheres Erkennen eines Rezidivs oder einer Metastase, bei einem Patienten auch ein längeres Überleben bei einem Patienten zur Folge hat (Kloos 2008). Van Dijk et al. (2010) untersuchten 539 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die zwischen 1970 und 2007 behandelt worden waren. Patienten mit nachweisbaren Tg-Werten unter Stimulationsbedingungen hatten ein früheres und häufigeres Wiederauftreten von Tumorgewebe. Jedoch wurde kein Unterschied beim Überleben dieser beiden Patientengruppen gefunden.

Die American Thyroid Association empfehlen in der Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen die Durchführung von weiterer Diagnostik, wenn Tg unter Suppressionsbedingungen detektierbar wird, oder ansteigt. Für Tg unter Stimulationsbedingungen empfehlen sie einen Grenzwert für Tg von  $> 2$  ng/ml (Cooper et al. 2009, Mazzaferri et al. 2003).

Im Konsens europäischer Schilddrüsenkarzinomexperten wird bei Tg-Werten unter Stimulationsbedingungen von 1-2 ng/ml die erneute Messung nach 12 Monaten empfohlen. Auf das Vorgehen bei erneut erhöhten Werten wird nicht näher eingegangen. Für Tg unter Suppressionsbedingungen wird eine weitere Diagnostik ab einem Tg oberhalb des Grenzwertes der jeweiligen Klinik empfohlen. Auch dieser Grenzwert wird nicht weiter erläutert (Pacini et al. 2006, Schlumberger et al. 2004b).

Obwohl die Messung des Thyreoglobulins eine wichtige Rolle in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome spielt, gibt es aktuell noch keine

einheitliche Meinung in der Fachwelt über Tg-Schwellenwerte, die Häufigkeit der Messung, ob die Messung des Tg unter TSH-Stimulation oder unter T<sub>4</sub>-Therapie erfolgen sollte oder ob das Tg eher im Verlauf beobachtet werden sollte (Cooper et al. 2009, Eustitia-Rutten et al. 2004, Giovanella et al. 2008, Guitiérrez et al. 2007, Iervasi et al. 2006, Rosario et al. 2008, Silberstein 2011, Smallridge et al. 2007, Zuccheli et al. 2009).

Die vorliegende Studie geht der Frage nach, ab welchem Tg-Schwellenwert in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom einerseits davon ausgegangen werden kann, dass bei Durchführung einer weiterführenden Diagnostik auch Tumorgewebe bei dem Patienten gefunden wird, andererseits den Patienten ohne nachweisbares Tumorgewebe belastende Diagnostik und Therapie erspart wird. Besonders der, in der Nuklearmedizin der Universitätsklinik Marburg bei jeder Vorstellung in der Nachsorge der Patienten bestimmte, Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen wurde näher betrachtet.

Beide, Sensitivität, wie auch Spezifität des Tg-Wertes beeinflussen die diagnostische Strategie in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome: Das Risiko, einen Patienten mit in der Bildgebung nachweisbarem Tumorgewebe anhand des Tg-Wertes nicht zu entdecken (falsch negativ), und das Risiko, einen Patienten aufgrund eines erhöhten Tg-Wertes unnötiger Diagnostik und Therapie auszusetzen, obwohl in keinem bildgebenden Verfahren ein Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen werden können (falsch positiv) werden gegeneinander aufgewogen. Falls das Risiko der falsch negativen Tg-Befunde als größer angesehen wird, als das Risiko der falsch positiven Tg-Befunde, sollte eine möglichst hohe Sensitivität gewählt werden. Wird im umgekehrten Fall das Risiko der falsch positiven Tg-Befunde als größer angesehen, sollte eine möglichst hohe Spezifität gewählt werden (Hannequin et al. 1987). In der vorliegenden Studie werden beide Risiken als gleich groß betrachtet, da in der Nachsorge der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom einerseits möglichst jeder Patient mit detektierbarem Tumorgewebe gefunden werden soll, jedoch andererseits die Patienten vor unnötiger Diagnostik und Therapie geschützt werden sollen. Deshalb wird in der vorliegenden Studie der Punkt der ROC-Kurve gewählt, an dem Sensitivität und Spezifität möglichst gleich groß sind.

## 10.1 Tg unter Suppressionsbedingungen

Die höchste Sensitivität unter Suppressionsbedingungen liegt bei der vorliegenden Studie bei 68,4 % und wird an der unteren Nachweisgrenze, bei einem Tg von 0,1 ng/ml, erreicht. Die korrespondierende Spezifität beträgt 50,5 %. Bei einer Spezifität von 50,5 % werden bei 49,5 % der Patienten falsch positive Tg-Befunde gemessen. Als Konsequenz würden fast die Hälfte der Patienten eine unnötige Diagnostik oder Therapie erhalten, wenn bei jedem Patienten ab einem gemessenen Tg-Wert oberhalb der Nachweisgrenze weitere Diagnostik eingeleitet werden würde. Deshalb ist die Nachweisgrenze des Tg unter Suppressionsbedingungen kein geeigneter Schwellenwert in der Nachsorge der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen.

In dieser Studie werden das Risiko der falsch negativen Tg-Werte und das Risiko der falsch positiven Tg-Werte als gleichwertig betrachtet. Der dazugehörige Tg-Wert liegt auf der ROC-Kurve an dem Punkt, wo Sensitivität und Spezifität möglichst gleich groß sind. Dieser Punkt liegt für Tg unter Suppressionsbedingungen in der vorliegenden Studie bei 0,16 ng/ml. Die Sensitivität liegt bei diesem Tg unter Suppressionsbedingungen bei 65,8 % und die Spezifität bei 64,6 %. Es werden also bei einem Tg-Schwellenwert von 0,16 ng/ml 65,8 % der Patienten richtig als krank erkannt und 64,6 % der Patienten richtig als gesund erkannt.

Für die Verwendung dieses Schwellenwertes spricht auch der Vergleich der Sensitivität und Spezifität des Tg an der unteren Nachweisgrenze: Die Sensitivität sinkt im Vergleich von 68,4 % auf 65,8 %, also um 4,8 %. Die Spezifität steigt jedoch von 50,5 % auf 64,6 %, also um 14,1 %. Bei einem Tg-Schwellenwert von 0,16 ng/ml werden im Vergleich mit dem Tg-Schwellenwert an der unteren Nachweisgrenze 4,8 % weniger kranke Patienten übersehen, jedoch 14,1 % mehr gesunde Patienten richtig als gesund erkannt.

Das bedeutet aber auch, dass bei einem Schwellenwert von 0,16 ng/ml für Tg unter Suppressionsbedingungen 44,2 % der tumorkranken Patienten nicht als krank erkannt werden. Diese Patienten erhielten also trotz vorhandener Tumorzellen keine weitere Diagnostik und Therapie. Außerdem bedeutet ein Grenzwert mit einer Spezifität von 64,6 %, dass immer noch 45,4 % der gesunden Patienten eine körperlich und seelisch strapaziöse weitere Diagnostik oder Radioiodtherapie bekommen würden.



Das Tg unter Suppressionsbedingungen von 0,16 ng/ml ist zwar in der vorliegenden Studie der für die Fragestellung am besten geeignete Schwellenwert, jedoch sind die Sensitivität von 65,8 % und die Spezifität von 64,6 % zu niedrig, um in der Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen das Tg unter Suppressionsbedingungen als alleiniges Kriterium für das Vorliegen eines Rezidivs- oder einer Metastasierung empfehlen zu können.

Wird das Risiko der falsch positiven dem Risiko der falsch negativen Tg-Werte gegenüber als überwiegend angesehen, liegt der gesuchte Schwellenwert auf der ROC-Kurve bei einer möglichst hohen Spezifität. Bei einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 9,63 ng/ml beträgt die Spezifität 100%. 100% der Patienten ohne nachweisbares Tumorgewebe in der Bildgebung sind bei diesem Tg richtig als gesund erkannt worden. In der vorliegenden Studie gibt es bei einem solch hohen Tg keinen Patienten mehr, der einen falsch positiven Tg-Wert aufweist. Ein Tg von 9,63 ng/ml zeigt also, mit einer Spezifität von 100 %, das Vorliegen nachweisbaren Tumorgewebes an. Deshalb muss, ausgehend von den Ergebnissen dieser Studie, ein Tg-Wert von 9,63 ng/ml unter Suppressionsbedingungen bei einem Patienten in der Nachsorge eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms unter allen Umständen Anlass für weitere Diagnostik und eventuell Therapie sein. Allerdings liegt bei diesem Tg-Wert die Sensitivität nur noch bei 36,8 %. Bei einem so hoch gewählten Tg-Schwellenwert würden demnach nur wenige Patienten mit nachweisbarem Tumorgewebe richtig als krank erkannt werden. 63,2 % der Patienten mit nachweisbarem Tumorgewebe würden bei einem Schwellenwert von 9,63 ng/ml nicht als krank erkannt. Deshalb sollte ein niedrigerer Schwellenwert für Tg unter Suppressionsbedingungen gewählt werden. Wird jedoch ein Tg von 9,63 ng/ml oder größer gemessen, sollte in jedem Fall eine weitere Diagnostik und gegebenenfalls Therapie erfolgen.

In der vorliegenden Studie wird das Risiko, bei einem Patienten das Vorhandensein von Tumorgewebe zu übersehen, gleichgesetzt mit dem Risiko einen tumorfreien Patienten unnötiger Diagnostik oder Therapie zu unterziehen. Deshalb müsste anhand der Ergebnisse dieser Studie eine weiterführende Diagnostik ab einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 0,16 ng/ml eingeleitet werden. Bei einem Tg-Wert von 0,16 ng/ml werden jedoch 34,2 % der Patienten mit positiven Befunden in der Bildgebung übersehen. Außerdem

werden bei einem Tg-Schwellenwert von 0,16 ng/ml 35,4 % der Patienten ohne nachweisbares Tumorgewebe mit unnötiger Diagnostik und Therapie behandelt. Zusätzlich werden die Sensitivitäten und Spezifitäten dieser Studie durch Patienten mit sehr hohen Tg-Werten, also vornehmlich Patienten, die nicht mehr behandelbare Metastasen aufwiesen, tendenziell sogar noch überschätzt. Insgesamt sind die Sensitivitäten und Spezifitäten des Tg unter Suppressionsbedingungen also zu niedrig, um das Tg unter Suppressionsbedingungen als alleinigen Faktor für das Vorliegen eines Rezidivs oder einer Metastasierung verwenden zu können.

Die Fläche unter der ROC-Kurve gibt die Gesamtgenauigkeit des diagnostischen Tests an. Bei einem Test, bei dem falsche Befunde ausgeschlossen sind, betrüge die Fläche unter der Kurve 1. Ist ein Test nicht besser, als die zufällige Verteilung der Patienten in die Gruppen „positiv“ und „negativ“, betrüge die Fläche unter der Kurve 0,5 (Weiß 2008). In der vorliegenden Studie ist die Fläche unter der Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen 0,717. Die Messung des Tg unter Suppressionsbedingungen ist somit in der Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen besser als die zufällige Verteilung der Patienten. Jedoch gibt es noch viele falsche Befunde bei diesem diagnostischen Test. Die Messung des Tg unter Suppressionsbedingungen ist demnach in der Nachsorge der Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom als alleinige Methode nicht ausreichend genau.

#### **10.1.1 ROC-Kurven der Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“**

Werden die Patienten mit Tumorstatus „unklar“ als Tumorstatus „positiv“ gewertet, dann werden niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten erreicht, als wenn die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ nicht mit in die Berechnung der ROC-Kurve eingehen (siehe Abbildung 2, ROC-Kurven auf S. 49). Die Fläche unter der Kurve beträgt nur noch 0,589. Daraus folgt: Werden die Patienten mit unklarem Tumorstatus als Tumorstatus „positiv“ angesehen, dann ist die Messung des Tg nicht viel besser als die zufällige Verteilung der Patienten in die Gruppen Tumorstatus „positiv“ oder „negativ“. In die ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen gingen die Tg-Werte von 38 Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“ ein. Werden die Patienten mit dem

Tumorstatus „unklar“ jedoch als Tumorstatus „positiv“ betrachtet, fallen 56 Patienten in die Gruppe der Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“. Die Sensitivitäten und Spezifitäten des Tg-Tests sinken.

Im Vergleich mit der ROC-Kurve ohne die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ steigen die Sensitivitäten und Spezifitäten geringfügig an, wenn die Patienten mit Status „unklar“ als „negativ“ betrachtet werden. Eine Spezifität von 100 % wird allerdings erst bei einem Tg von 39,52 ng/ml und mit einer Sensitivität von lediglich 26,3 % erreicht. Die Fläche unter der Kurve beträgt nun 0,727.

Die Patienten mit dem Tumorstatus „unklar“ haben häufig keine lange Nachbeobachtungszeit. In der Tumornachsorge sind die Patienten mit unklarem Tumorstatus in der Tumornachsorge vermutlich bevorzugt als Tumorstatus „negativ“ betrachtet worden, anstatt als Tumorstatus „positiv“ und somit ist keine weitere Diagnostik durchgeführt worden. Die ROC-Kurven, bei denen diese Patienten nicht in die Auswertung eingingen, erfüllen die Kriterien für die Einteilung der Patienten in die Gruppe Tumor „positiv“ oder „negativ“. Sie sind besser geeignet, um einen Schwellenwert für Tg zu finden.

## **10.2 ROC-Kurven für Tg unter Stimulationsbedingungen**

Die höchste Sensitivität für Tg unter Stimulationsbedingungen beträgt 83,7 % und wird an der unteren Nachweisgrenze, dem Tg von 0,1 ng/ml, erreicht. Die korrespondierende Spezifität beträgt hier 71,4 %.

Da die Risiken der falsch negativen Tg-Befunde und die Risiken der falsch positiven Tg-Befunde in dieser Studie als gleichwertig betrachtet werden, liegt der zugehörige Punkt der ROC-Kurve unter Stimulationsbedingungen, an dem Sensitivität und Spezifität annähernd gleich groß sind, bei 1,44 ng/ml. Die Sensitivität beträgt bei diesem Tg 73,5 % und die zugehörige Spezifität 73,8 %. Die Sensitivitäten und Spezifitäten für Tg unter Stimulationsbedingungen sind in der vorliegenden Studie somit größer als bei Tg unter Suppressionsbedingungen. Die Fläche unter der Kurve beträgt hier 0,823. In der vorliegenden Studie ist die Gesamtgenauigkeit der Tg-Messung somit für Tg unter Stimulationsbedingungen besser als bei Tg unter Suppressionsbedingungen.

Bei der Messung des Tg unter Stimulationsbedingungen wurde in der Datenbank nicht kodiert, ob diese Stimulation mit endogenem oder mit rekombinantem TSH erfolgte. Das Tg steigt jedoch nach Absetzen der Hormonsubstitution um den Faktor fünf bis zehn und etwas geringer bei Stimulation mit rhTSH (Schlumberger et al. 2004). Deshalb müssten bei der Suche nach einem Schwellenwert für Tg unter Stimulationsbedingungen unterschiedliche Werte für endogen stimuliertes Tg und rhTSH-stimuliertes Tg gesucht werden. Diese Unterscheidung fehlt jedoch in der vorliegenden Studie.

### **10.2.1 ROC-Kurven von Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen gemessen bei denselben Patienten**

Um die Tg-Werte im direkten Vergleich zu betrachten, wurden ROC-Kurven erstellt, in welche die supprimierten und stimulierten Tg-Werte jeweils von demselben Patienten eingegangen sind.

Der Punkt der ROC-Kurve unter Suppressionsbedingungen, an dem Sensitivität und Spezifität annähernd gleich sind, befindet sich bei einem Tg von 0,24 ng/ml mit einer Sensitivität von 62,5 % und einer Spezifität von 63,4 %. Dieser Punkt der ROC-Kurve für Tg unter Stimulationsbedingungen liegt bei einem Tg von 1,57 mit einer Sensitivität von 75,0 % und einer Spezifität von 75,6 %. Es

werden also höhere Schwellenwerte für Tg unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen gefunden, wenn für die Erstellung der ROC-Kurve nur Tg-Werte verwandt werden, die bei demselben Patienten gemessen worden sind. Die Fläche unter der Kurve beträgt für das Tg unter Suppressionsbedingungen 0,697 und für das Tg unter Stimulationsbedingungen 0,857. Die Fläche unter der Kurve wird für Tg unter Suppressionsbedingungen kleiner und für Tg unter Stimulationsbedingungen größer, bei ausschließlicher Verwendung der bei demselben Patienten gemessenen Tg-Werte.

In die Erstellung dieser beiden ROC-Kurven gingen jedoch nur die Werte von 32 Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“ und von 41 Patienten mit dem Tumorstatus „negativ“ ein. Einerseits befinden sich nun in beiden Gruppen eine ähnliche Anzahl an Patienten, was beide Gruppen besser miteinander vergleichbar macht, jedoch sinkt die Größe des Gesamtkollektivs der Patienten.

Diese unterschiedlichen Gruppengrößen entstanden vermutlich durch die Tatsache, dass in der Klinik für Nuklearmedizin in der Nachsorge von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen nur bei denjenigen Patienten Radioiodtherapien durchgeführt werden, bei denen auch Tumorgewebe nachgewiesen worden ist, oder zumindest ein begründeter Verdacht darauf besteht. Im Fall einer Radioiodtherapie wird immer ein Tg unter Stimulationsbedingungen gemessen. Auch eine Stimulation des Tg zur diagnostischen Messung des Tg wird bevorzugt bei Verdacht auf das Vorliegen von Metastasen oder einem Rezidiv vorgenommen. Das bedeutet, es ergibt sich für die Messung von Tg unter Stimulationsbedingungen eine vorherige Selektion der Patienten: Patienten mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Rezidivs oder von Metastasen befinden sich in dieser Gruppe. Eine Folgestudie, mit der Messung eines Tg unter Stimulationsbedingungen bei allen Patienten, ergäbe einen genaueren Grenzwert. Jedoch ist die Stimualtion mit rhTSH sehr kostspielig und die endogene Stimulation des Tg mit einer unangenehmen Hypothyreose des Patienten verbunden.

Die Gesamtgenauigkeit der Tg-Messung ist in der vorliegenden Studie für Tg-Konzentrationen unter Stimulationsbedingungen größer als für Tg-Konzentrationen unter Suppressionsbedingungen. Dies gilt ebenfalls, wenn Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen und unter Stimulationsbedingungen bei demselben Patienten gemessen werden.

## 10.3 Bezug der ROC-Kurven dieser Studie zur Literatur

Tabelle 26: Schwellenwerte für Tg in der Literatur

Studie	Tg unter Suppressions- bedingungen	Sens [%]	Spez [%]	Tg unter Stimulations- bedingungen	Sens [%]	Spez [%]
vorliegende Studie	0,16 ng/ml	65,8	64,6	1,44 ng/ml	73,5	73,8
Aras et al. 2007	-	-	-	10 ng/ml	79	97
Aras et al. 2008	4,45 ng/ml	52,5	91,7	-	-	-
Duren et al. 1999	-	-	-	3 ng/ml	91	99
Eustitia-Rutten et al. 2004	Nachweisgrenze	78	98	Nachweisgrenze	96	95
Giovanella et al. 2006	0,2 µg/l	71	97	-	-	-
Heemstra et al. 2007	2,5 µg/l	89,2	93,5	10µg/l	100	93
Kloos 2010	-	-	-	2,5 ng/ml	80	97
Robbins et al. 2002	-	-	-	2 µg/l	88,5	56,3
Robbins et al. 2004	2 ng/ml	-	-	8 ng/ml	-	-
Torlontano et al. 2004	-	-	-	1 ng/ml	81,6	78,5

Aras et al. (2007) fanden für die Detektion von Schilddrüsentumorgewebe ein Schwellenwert für endogen stimuliertes Tg bei 10 ng/ml mit einer Sensitivität von 79 % und einer Spezifität von 97 %. Bei einem Tg von 10,77 ng/ml unter Stimulationsbedingungen beträgt in der vorliegenden Studie die Sensitivität 46,9 % und die Spezifität 93 %. Die Spezifität ist also in dieser Studie geringfügig niedriger als bei Aras et al. (2007), die Sensitivität jedoch viel niedriger.

Aras et al. (2008) fanden für supprimiertes Tg zum Nachweis für Tumorgewebe einen Schwellenwert von 4,45 ng/ml mit einer Sensitivität von 52,5% und einer Spezifität von 91,7%. In der vorliegenden Studie liegt, bei einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 4,47 ng/ml, die Sensitivität bei 40 % und die Spezifität bei 70 %.

Duren et al. (1999) analysierten retrospektiv die Daten von 170 Patienten, bei 79 dieser Patienten wurde Tumorgewebe nachgewiesen. Die Sensitivität für Tg unter Stimulationsbedingungen oberhalb der Nachweisgrenze von 3 ng/ml betrug 91 % und die Spezifität 99 %. In der vorliegenden Studie betrug die Sensitivität 45 % und die Spezifität 92 % bei einem Tg unter Stimulationsbedingungen von 3,19 ng/ml. Erneut ist in der vorliegenden Studie im Vergleich eine bedeutend schlechtere Sensitivität gemessen worden.

Eustitia-Rutten et al. (2004) führten Meta-Analysen mit gepoolten Daten von Patienten aus 120 Studien durch. Bei den gepoolten Daten von Patienten unter TSH-Stimulation durch Aussetzen der Hormontherapie errechneten sie für nachweisbares Tg eine Sensitivität von  $0,961 \pm 0,013$  und eine Spezifität von  $0,947 \pm 0,007$ . Die gepoolten Daten von Patienten unter Stimulation mit rekombinantem Thyrogen ergab eine Sensitivität von  $0,925 \pm 0,018$  und eine Spezifität von  $0,880 \pm 0,013$ . Bei den gepoolten Daten der Patienten unter Thyroxin-Therapie sank die Sensitivität für Tumoranwesenheit auf  $0,778 \pm 0,023$  mit einer gestiegenen Spezifität von  $0,977 \pm 0,005$ .

Die Nachweisgrenze für Thyreoglobulin in der vorliegenden Studie liegt bei 0,1 ng/ml. Bei Tg unter Stimulationsbedingungen beträgt die Sensitivität 68,4 % und die Spezifität 48,5 %. Unter Stimulationsbedingungen stiegen in dieser Studie an der Nachweisgrenze die Sensitivität auf 71 % und die Spezifität auf 49 %.

Im Vergleich mit den gepoolten Daten aus der Metaanalyse von Eustitia-Rutten et al. (2004) sind in der vorliegenden Studie niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten errechnet worden. Im Vergleich sind in beiden Studien für Tg unter Stimulationsbedingungen höhere Sensitivitäten gefunden worden als für Tg unter Suppressionsbedingungen. In der vorliegenden Studie bleibt jedoch die Spezifität des Tg unter Stimulationsbedingungen im Vergleich zum Tg unter Suppressionsbedingungen an der Nachweisgrenze annähernd gleich, während sie bei Eustitia-Rutten et al. (2004) sogar sinkt. Ein Tg-Wert unter Stimulations-

bedingungen oberhalb der Nachweisgrenze ist somit kein ausreichend sicherer Beweis für das Vorliegen von detektierbarem Tumorgewebe.

Giovanella et al. (2006) fanden bei einem Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen von 0,2 µg/l eine Sensitivität von 71 % und eine Spezifität von 97 %. In der vorliegenden Studie betrug bei einem Tg von 0,2 ng/ml unter Suppressionsbedingungen die Sensitivität 63,2 % und die Spezifität 66,7 %.

Giovanella et al. (2006) berichten über 117 Patienten, wobei bei 14 Patienten ein Rezidiv oder Metastasen nachgewiesen wurden. In die vorliegende Studie sind die Tg-Werte von 137 Patienten in die Berechnung der ROC-Kurve unter Suppressionsbedingungen eingegangen, wovon bei 38 Patienten Tumorgewebe in der Bildgebung gefunden wurde. Die vorliegende Studie berichtet also über mehr als doppelt so viele Patienten mit positivem Tumorstatus. Die Sensitivität und Spezifität für Tg unter Suppressionsbedingungen ist jedoch im Vergleich erneut geringer. Bei Giovanella et al. (2006) steigt die Sensitivität auf 93 % und die Spezifität auf 91 %, wenn zusätzlich zum Tg unter Suppressionsbedingungen die Sonografie der Halsregion in die Berechnung einbezogen wird. In der vorliegenden Studie flossen die Befunde der Sonografie der Halsregion nicht mit in die Berechnungen ein. Es hatte sich während der Datenerhebung gezeigt, dass die Art der Befundung keine eindeutige Zuordnung nach der vorliegenden Datenbank zuließ. Die Befunde stellten sich als sehr untersucherabhängig heraus, oft wurde keine eindeutige Aussage hinsichtlich der Interpretation des Befundes als maligne oder benigne gemacht, sodass die Aufnahme in die Datenbank zusätzlich von der Interpretation des Untersuchers abhängig wurde. Um diese Störfaktoren zu vermeiden, wurde die Sonografie der Halsregion aus der vorliegenden Studie ausgeschlossen. In der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome wird in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Marburg jedoch bei jeder Wiedervorstellung der Patienten, zusätzlich zur Bestimmung des Tg unter Suppressionsbedingungen, eine Sonografie der Halsregion durchgeführt. Die Befunde fließen dann in die weitere, individuelle Strategieplanung des Patienten ein. Deshalb ist davon auszugehen, dass im klinischen Alltag der Nuklearmedizin Marburg die Sensitivitäten und Spezifitäten zur Erkennung von Rezidiven und Metastasen größer sind, als sie in dieser Studie errechnet worden sind.



Heemstra et al. (2007) fanden den größten diagnostischen Wert für das Vorliegen von Tumorgewebe 6 Monate nach Primärtherapie bei einem Tg-Wert von 10 µg/l unter Stimulationsbedingungen mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 93 %. Unter Suppressionsbedingungen betrug bei einem Tg-Wert von 2,5 µg/l die Sensitivität von 98,2 % und die Spezifität 93,5 %.

In der vorliegenden Studie beträgt, bei einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 2,5 ng/ml, die Sensitivität von 47,4 % und die Spezifität von 91,9 %. Bei einem Tg von 9,58 ng/ml unter Stimulationsbedingungen wurden eine Sensitivität von 49 % und eine Spezifität von 92,9 % erreicht.

Die Sensitivitäten der vorliegenden Studie sind unter Suppressionsbedingungen, sowie unter Stimulationsbedingungen, nur etwa halb so groß wie bei Heemstra et al. (2007), wohingegen die Spezifität fast gleich groß ist. Die Ergebnisse von Heemstra et al. (2007) bezogen sich jedoch auf Patienten sechs Monate nach Primärtherapie. Zu diesem Zeitpunkt berichten sie bei einer Sensitivität von 100 % von keinem falsch negativen Tg-Befund unter Stimulationsbedingungen. Die vorliegende Studie berichtet hingegen über den gesamten Nachsorgeverlauf der in die Studie eingeschlossenen Patienten. Hier wurden bei drei Patienten falsch negative Tg-Befunde unter Stimulationsbedingungen gemessen. Im Verlauf der Behandlung, besonders bei wiederholten Radioiodtherapien, verlieren die Schilddrüsenkarzinomzellen zunehmend ihre Differenzierung und damit die Fähigkeit zur Expression von Tg (Bachelot et al. 2002, Reiners 2006, Schlumberger et al. 1998). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie und die Ergebnisse von Heemstra et al. (2007) sind aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte der Tg-Messungen im Verlauf der Nachsorge, nicht direkt miteinander vergleichbar. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass die Sensitivität der Messungen der Tg-Werte im Langzeitverlauf der Nachbeobachtung der differenzierten Schilddrüsenkarzinome abnimmt, während die Spezifität annähernd gleich bleibt.

Kloos 2010 beobachtete 107 klinisch gesunde Patienten in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome anhand von Tg-Werten unter Stimulation mit rekombinantem TSH. Er fand einen Tg-Schwellenwert für Tg unter Stimulation mit rhTSH bei 2,5 ng/ml für die Vorhersage des Wiederauftretens von Tumorgewebe. Die Sensitivität betrug 80 % und die Spezifität 97 %.

In der vorliegenden Studie beträgt, bei einem Tg unter Stimulationsbedingun-

gen von 2,56 ng/ml, die Sensitivität 67,3 % und die Spezifität 78,6 %. Beide sind niedriger als bei Kloos (2010). Jedoch wurde in dieser Studie das Vorhandensein von aktuell nachweisbarem Tumorgewebe untersucht und nicht, wie bei Kloos (2010), der Vorhersagewert des Tg unter Stimulationsbedingungen. Somit sind auch diese beiden Tg-Schwellenwerte nicht direkt miteinander vergleichbar.

Robbins et al. (2002) untersuchten 377 Patienten, wovon 24 im Verlauf ein Rezidiv bzw. Metastasen aufwiesen. Für einen Tg-Wert von 2 µg/l unter Stimulationsbedingungen fanden sie eine Sensitivität von 56,3 % und eine Spezifität von 88,5 %. Sie schlussfolgern, dass ein Tg unter Stimulationsbedingungen allein nicht ausreicht, um Patienten mit Rezidiv oder Metastasen zu entdecken.

In der vorliegenden Studie beträgt die Sensitivität 47 % und die Spezifität 91 % bei einem Tg-Wert von 1,87 ng/ml unter Stimulationsbedingungen. 1 ng/ml entspricht der Einheit bei Robbins et al. (2004) von 1 µg/l., somit sind die Werte beider Studien miteinander vergleichbar. Die Sensitivität, sowie die Spezifität liegen in der vorliegenden Studie höher als bei Robbins et al. (2002). Trotzdem reichen auch diese Sensitivität und Spezifität nicht aus. Die Schlussfolgerung von Robbins et al. (2002) wird somit in der vorliegenden Studie bestätigt.

Torlontano et al. (2004) fanden für Tg unter Stimulationsbedingungen oberhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml eine Sensitivität von 81,6 % und eine Spezifität von 78,5 % für Low-risk-Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen. Die Nachweisgrenze für Thyreoglobulin in dieser Studie liegt ebenfalls bei 0,1 ng/ml. Unter Stimulationsbedingungen beträgt die Sensitivität hier 83,7 % und die Spezifität 71,4 %, die Sensitivität ist also etwas größer und die Spezifität geringfügig niedriger als bei Torlontano et al. (2004). In die vorliegende Studie sind jedoch Patienten mit allen histologischen Subtypen differenzierter Schilddrüsenkarzinome und ebenso mit allen Tumorstadien eingegangen. In der vorliegenden Arbeit wurde bei papillärem Tumortyp unter Stimulationsbedingungen eine hohe Anzahl falsch positiv gemessener Tg-Werte gefunden. Ebenso wurde ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium und der Höhe der Tg-Werte gefunden. Aus diesen Gründen sind die Ergebnisse dieser Studie und die Ergebnisse von Torlontano et al. (2004) ebenfalls nicht direkt miteinander vergleichbar.

Beim Vergleich dieser Studie mit der aktuellen Literatur wurden in der vorliegenden Studie häufig niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten bei den verschiedenen Schwellenwerten für Tg gefunden. Jedoch unterscheiden sich oft die Patientenstichproben der anderen Studien von der Patientenstichprobe der vorliegenden Studie, so dass die Tg-Schwellenwerte nicht direkt vergleichbar sind. Die Anzahl der Patienten mit Rezidiv- und Metastasen-nachweis ist auch in der Literatur oft gering, was die geringe Inzidenz des Wiederauftretens von Tumorgewebe widerspiegelt. In den genannten Studien wurden außerdem viele verschiedene Tg-Schwellenwerte angegeben, mit unterschiedlicher Wertung, ob eine höhere Sensitivität oder eine höhere Spezifität zu bevorzugen ist.

In der vorliegenden Studie wurde bei der Zuordnung der Tg-Werte den Patienten mit dem Tumorstatus „positiv“ der niedrigste gemessene Tg-Wert von allen Untersuchungen mit aktuell positivem Tumorstatus zugeordnet. Umgekehrt wurde den Patienten mit dem Tumorstatus „negativ“ der größte Tg-Wert von allen Untersuchungen mit aktuell negativem Tumorstatus zugeordnet. Es wurde also jeweils der „ungünstigste“ gemessene Tg-Wert verwandt, also der Tg-Wert der am wenigsten den aktuellen Tumorstatus des Patienten widerspiegelte, um eine möglichst genaue Ermittlung des Schwellenwertes zu ermöglichen. Wie die Zuteilung der Tg-Werte in den obengenannten Studien erfolgte, ist leider aus der Literatur nicht ersichtlich. Die Zuteilung der Tg-Werte könnte jedoch eine mögliche Ursache für niedrigere Sensitivitäten und Spezifitäten darstellen.

**Fazit:** In der vorliegenden Arbeit wurde ein Tg-Schwellenwert unter Suppressionsbedingungen von 0,16 ng/ml mit einer Sensitivität von 65,8 % und einer Spezifität von 64,6 % gefunden. Für Tg unter Stimulationsbedingungen ergab sich ein Schwellenwert von 1,44 ng/ml mit einer Sensitivität von 73,5 % und einer Spezifität von 73,8 %. Diese Sensitivitäten und Spezifitäten sind allerdings nicht ausreichend groß, um Tg-Werte als alleiniges Kriterium für das Vorhandensein von Tumorgewebe verwenden zu können. Anhand der vorliegenden Studie, sowie der Literatur, kann kein Schwellenwert für Tg unter Suppressionsbedingungen ermittelt werden, bei dem bei allen Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen eine nachfolgende Diagnostik einge-

leitet werden sollte. Auch für Tg unter Stimulationsbedingungen findet sich weder in der Literatur, noch in der vorliegenden Studie ein solcher Tg-Schwellenwert.

Nun stellt sich die Frage, ob das Kollektiv der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen zu heterogen ist, um einen Schwellenwert für alle gemeinsam festzulegen. Oder ob es in der Nachsorge der Patienten verschiedene Schwellenwerte geben sollte, um individuell risikoadaptiert die nachfolgende Diagnostik und Therapie einzuleiten. Diese Fragestellungen werden im Folgenden behandelt.

## **10.4 Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden unter Suppressionsbedingungen**

Die Inzidenz des Wiederauftretens von Tumorgewebe ist bei differenzierten Schilddrüsenkarzinomen gering. Deshalb gilt es, bei den wenigen Patienten, bei denen ein Rezidiv oder Metastasen detektierbar sind, diese nicht aufgrund eines falsch negativen Tg-Wertes zu übersehen. Bei elf Patienten wurden in dieser Studie positive Befunde in der Bildgebung erhoben, obwohl der Tg-Wert unter Suppressionsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 ng/ml gelegen hatte. Auf der Suche nach Risikofaktoren für eine Messung falsch negativer Tg-Konzentrationen im Serum werden diese Patienten im Folgenden genauer betrachtet.

Auch in der Literatur wurde das Problem der falsch negativen Tg-Befunde beschrieben: Brendel et al. (1990) fanden bei 8,5 % von 224 Patienten Metastasen, obwohl diese kein messbares Tg unter Stimulation aufwiesen. Die Nachweisgrenze für Tg lag in der oben genannten Studie bei 3 ng/ml. Im Vergleich dazu gab es bei 11 von 188 Patienten der vorliegenden Studie, also bei 6 %, einen falsch negativen Tg-Befund. In der vorliegenden Studie wurden bei 20,2 % der Patienten Tumorzellen in der weiteren Diagnostik nachgewiesen. Bei 29 % dieser 38 Patienten mit positivem Tumorstatus wurde ein falsch negativer Tg-Befund erhoben. Giovanella et al. (2006) berichten von ähnlichen Zahlen, sie fanden vier falsch negative Tg-Befunde, was 28,6 % aller in die Studie eingeschlossenen positiven Befunde ausmacht. Giovanella et al. (2011) fanden bei einem Fünftel von 298 Patienten bei verschiedenen Tg-Assays falsch negative Tg-Werte.

### **10.4.1 Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund**

Bei einer Radioiodtherapie werden gezielt Schilddrüsenzellen und gut differenzierte Tumorzellen zerstört, da beide das Radionuklid in die Zelle aufnehmen können. Im Verlauf der Erkrankung können jedoch auch Tumorzellen entstehen, die weniger gut differenziert sind. Bei diesen Tumorzellen ist die Radioiodtherapie weniger effektiv, weil sie die Fähigkeit zur Radioiodaufnahme verlieren. So werden vermehrt die besser differenzierten Tumorzellen zerstört,

wodurch eine Selektion schlechter differenzierter Karzinomzellen entsteht. Diese Zellen verlieren außerdem die Fähigkeit zur Produktion von Thyroglobulin (Reiners 2006). Auch Bachelot et al. (2002), Ma et al. (2005b) und Schlumberger et al. (1998) sehen einen Zusammenhang von wiederholten Radioiodtherapien und falsch negativen Tg-Befunden.

Die Patienten der vorliegenden Studie mit positivem Tumorstatus erhielten im Median vier Radioiodtherapien mit einer Gesamtaktivität von 30.103 MBq. Weniger Radioiodtherapien mit niedrigerer Gesamtaktivität im Median bekamen die Patienten mit negativem Tumorstatus. Sie bekamen zwei Radioiodtherapien (Medianwert) mit einer Gesamtaktivität von 10.745 MBq (Medianwert). Im Vergleich dazu hatten die Patienten mit positivem Tumorstatus und falsch negativen Tg-Befunden, zum Zeitpunkt der falsch negativen Tg-Messung, im Median vier Radioiodtherapien erhalten, mit einer Gesamtaktivität von 20.229 MBq im Median. Die Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden hatten also im Median ebenso viele Radioiodtherapien erhalten wie die Patienten mit richtig positiven Tg-Befunden, jedoch mit geringerer Gesamtaktivität im Median. Insgesamt bekamen die Patienten im Median drei Radioiodtherapien mit im Median 15.032 MBq Gesamtaktivität. Die Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden hatten also mehr Radioiodtherapien mit größeren Gesamtaktivitäten erhalten, als die Gesamtzahl der Patienten dieser Studie.

Anhand dieser Betrachtungen kann die Vermutungen angestellt werden, dass niedrige Aktivitäten bei häufigen Radioiodtherapien einen Risikofaktor für falsch negative Tg-Befunde bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen darstellen könnten. Eine Ursache dafür könnte sein, dass nach wiederholten Radioiodtherapien bei einem Patienten das Tumorgewebe zunehmend entdifferenziert und somit die Fähigkeit zur Radioiodaufnahme und zur Tg-Produktion verliert. Für diese Patienten könnten deshalb niedrigere Tg-Grenzwerte gelten. Dies könnte in einer Folgestudie untersucht werden.

#### **10.4.2 Tumortypen bei den Patienten mit falsch negativem Tg-Befund**

Robbins et al. (2004) fanden eine Abhängigkeit der basalen Tg-Werte vom Tumortyp: Das basale Thyreoglobulin wies im Serum von Patienten mit follikulären Karzinomen die höchsten und bei Patienten mit papillären Tumoren die niedrigsten Werte auf. Wenn bei papillären Tumoren die Tg-Werte also

niedriger sind, könnte dies auch eine Ursache für falsch negativ gemessenen Tg-Wert darstellen. In der vorliegenden Studie hatten sechs der 11 Patienten mit falsch negativem Tg-Wert ein papilläres Karzinom. Allerdings hatten auch drei dieser 11 Patienten ein Karzinom vom follikulären Tumortyp, ein Patient ein gemischtes Karzinom und ein Patient ein oxyphiles Karzinom.

Anteilig setzen sich die beiden Patientengruppen dieser Studie ähnlich zusammen, wenn sie anhand der Tumortypen betrachtet werden: Von den Patienten mit falsch positiven Tg-Befunden hatten 54 % ein papilläres Karzinom, 27 % ein follikuläres Karzinom, 9 % gemischte Karzinome und 9 % oxyphile Karzinome. Werden alle 188 Patienten betrachtet, dann finden sich zu 57 % papilläre Karzinome, zu 31 % follikuläre Karzinome, zu 3 % gemischte Karzinome und zu 9 % oxyphile Karzinome.

In der vorliegenden Studie konnte somit kein Zusammenhang zwischen falsch negativen Tg-Befunden und dem Vorliegen eines bestimmten Tumortyps gefunden werden.

#### **10.4.3 Initialer Lymphknotenbefall bei Patienten mit falsch negativem Tg-Befund**

Einige Autoren fanden einen Zusammenhang von falsch negativen Tg-Befunden und dem Vorliegen von Lymphknotenmetastasen des Halses und des Mediastinums (Müller-Gärtner et al. 1988, Pacini et al. 2006, Park et al. 2009, Schlumberger et al. 1998). Dieser Zusammenhang wird in der vorliegenden Studie bestätigt: Neun der elf Patienten, die falsch negative Tg-Werte aufwiesen, hatten zu diesem Zeitpunkt eine Metastasierung des Halses oder des Mediastinums.

Zusätzlich fanden Baek et al. (2010) einen Zusammenhang zwischen initialem Lymphknotenbefall und einem erhöhten Risiko des Wiederauftretens von Tumorgewebe. 43 der 188 Patienten (22,9 %) hatten bei Diagnosestellung einen nachgewiesenen Lymphknotenbefall. Zehn der elf Patienten mit positivem Tumorstatus und falsch negativem Tg-Befund gehören in diese Gruppe der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall. Also sind 23,3 % der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall später mit falsch negativ gemessenen Tg-Werten aufgefallen.

Robbins et al. (2004) berichten über 417 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen und fanden bei diesen eine Abhängigkeit des basalen Thyreoglobulinwertes von der Lokalisation des Tumorgewebes: Patienten mit Knochenmetastasen hatten die höchsten supprimierten, wie auch stimulierten Tg-Werte. Auch diese Ergebnisse werden in der vorliegenden Studie bestätigt: Keiner der Patienten, bei denen falsch negative Tg-Werte gefunden wurden, hatte zu diesem Zeitpunkt Hinweise auf das Vorliegen von Knochenmetastasen. In zervikalen Metastasen fanden Robbins et al. (2004) die geringsten Tg-Werte. Zusätzlich fanden sie bei diesen Metastasen einen erhaltenen Anstieg der Tg-Werte unter Stimulation mit rhTSH. In der vorliegenden Studie hatten sieben der elf Patienten mit falsch negativen Tg-Werten eine zervikale Metastasierung oder ein Lokalrezidiv. Bei sechs von sieben dieser Patienten fand sich auch ein erhaltener Anstieg des Tg unter Stimulationsbedingungen. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen somit die Ergebnisse von Robbins et al. (2004). Bachelot et al. (2005) untersuchten 105 Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen, die wegen eines Lymphknotenrezidivs bereits mit einer Radioiodtherapie behandelt worden waren. Bei 25 Patienten blieb das Tg auch unter Stimulationsbedingungen unterhalb der Nachweisgrenze. Trotzdem fand sich bei 21 dieser Patienten eine pathologische Anreicherung im Szintigramm und bei 19 dieser Patienten eine positive Histologie. Bachelot et al. (2005) schlussfolgerten, dass bei Patienten, die mit einer Radioiodtherapie aufgrund von Lymphknotenmetastasen vorbehandelt wurden, das Tg allein kein sicheres Kriterium für den Ausschluss einer Metastasierung oder eines Rezidivs darstellt. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie überein: Zehn von elf der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden hatten ein N1-Tumorstadium. Außerdem waren alle elf Patienten mit falsch negativem Tg-Befund zum Zeitpunkt der Erhebung dieses Befundes mit mindestens zwei Radioiodtherapien vorbehandelt gewesen.

#### **10.4.4 Alter der Patienten mit falsch negativem Tg-Befund**

Die Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als die Patienten der vorliegenden Studie insgesamt. Der Median liegt bei allen Patienten dieser Studie bei 47,56 Jahren und bei den Patienten mit falsch negativen Tg-Werten bei 61,69 Jahren. Das Alter bei



Diagnosestellung wird als Risikofaktor für das Auftreten von Metastasen oder Rezidiven diskutiert (Cooper et al. 2009, Verburg et al. 2010). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie legen nahe, dass ein höheres Alter bei Diagnosestellung zusätzlich die Wahrscheinlichkeit für falsch negative Tg-Befunde erhöht.

### **Fazit:**

In der vorliegenden Studie wurden Patienten mit initialem Lymphknotenbefall als eine Gruppe mit besonders hohem Risiko für falsch negative Tg-Befunde detektiert. Auch Patienten, die viele Radioiodtherapien, mit vergleichsweise niedrigen Gesamtaktivitäten, erhalten haben, und Patienten mit einem höheren Alter bei Diagnosestellung scheinen ein erhöhtes Risiko für falsch negative Tg-Messungen aufzuweisen. Diese Zusammenhänge sollten in einer Folgestudie genauer untersucht werden.

Bei Patienten mit erhöhtem Risiko für falsch negative Tg-Befunde sollte, auch bei negativen Tg-Werten, eine engmaschigere Kontrolle des Tg und der Sonografie der Halsregion favorisiert werden. Auch kann überlegt werden, ob in die Nachsorgestrategie dieser Patienten die regelmäßige Durchführung eines MRT der Halsregion aufgenommen werden sollte. Die Indikation für eine Tg-Messung unter Stimulationsbedingungen könnte bei diesen Patienten großzügiger gestellt werden.

Es kann die Vermutung angestellt werden, dass bei diesen Patienten auch häufig niedrigere Tg-Werte gemessen werden, als bei den übrigen Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom. Für diese Patienten könnte deshalb ein niedrigerer Grenzwert für Tg gelten. Deshalb wird im Weiteren ein Zusammenhang von Tg-Werten und bestimmten Risikofaktoren gesucht.

## **10.5 Tg in Zusammenhang mit Risikofaktoren**

In der Literatur werden als Risikofaktoren für das Persistieren bzw. Wiederauftreten von Tumorzellen das T-Stadium, das N-Stadium, der Tumortyp und das Alter bei Diagnosestellung genannt (Cooper et al. 2009, Links et al. 2005, Verburg et al. 2010).

In der vorliegenden Studie wurden die Patienten mit positivem Tumorstatus und die Patienten mit negativem Tumorstatus nach diesen Risikofaktoren anhand der Tg-Werte unter Suppression und unter Stimulation betrachtet. Hierbei ging es darum, die Tg-Expression in diesen Risikogruppen zu untersuchen, um anschließend eventuell risikoadaptiert Tg-Werte individuell für Patienten in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome beurteilen zu können.

### **10.5.1 Risikofaktor T-Stadium**

Die European Thyroid Association teilt Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen in Risikogruppen ein (siehe Kapitel 7.6.1). Patienten mit einem T3- und T4- Tumorstadium fallen nach dieser Einteilung in die High-risk Gruppe und haben somit ein erhöhtes Risiko für das Persistieren oder Wiederauftreten der Tumorerkrankung.

In der vorliegenden Studie liegt der Median der Tg-Werte für T1-Tumoren unter Suppressionsbedingungen über dem Median der Tg-Werte für T2-Tumoren (siehe Boxplot Abbildung 5). Jedoch sind bei diesen niedrigen Tumorstadien die Fallzahlen der Patienten mit positivem Tumorstatus sehr niedrig. Auch bei der Einteilung durch die European Thyroid Association fallen diese Patienten in die Low-risk Gruppe. Werden die Patienten für T1- und T2-Tumoren als Gruppe mit Low-risk zusammengefasst, so steigt der Median der Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen bei den Patienten mit T3-Stadium im Vergleich zur Low-risk Gruppe an. Bei den Patienten mit T4-Stadium ist ein erneuter Anstieg des medianen Tg-Wertes unter Suppressionsbedingungen zu verzeichnen. Unter Suppressionsbedingungen steigen also die Tg-Konzentrationen in Abhängigkeit vom T-Stadium.

Unter Stimulationsbedingungen findet sich in dieser Studie keine Abhängigkeit der Tg-Werte vom Tumorstadium (siehe Abbildung 6). Bachelot et al. (2002) fanden eine Abhängigkeit von stimulierten Tg-Werten und der Größe des

Rezidivs oder der Metastase. Die Größe der Tumormasse wurde in der vorliegenden Studie nicht bestimmt. Deshalb kann anhand dieser Studie nicht beurteilt werden, ob die Patienten mit höheren Tg-Werten unter Stimulation auch eine größere Tumormasse hatten.

Mit dem Vorliegen eines höheren T-Stadiums steigt das Risiko des Auftretens eines Rezidivs oder von Metastasen für den Patienten. Die Patienten mit T3 und T4-Stadium fallen deshalb in die Gruppe der High-risk-Patienten. Mit einem Anstieg des T-Stadiums ist anhand der Ergebnisse dieser Studie ebenfalls ein Anstieg der medianen Tg-Werte verbunden. Bei den stärker gefährdeten Patienten mit den T-Stadien T3 und T4 werden im Falle eines Rezidivs oder einer Metastasierung auch höhere Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen gemessen. Bei diesen High-risk Patienten wird also das Wiederauftreten von Tumorgewebe, anhand des Tg-Wertes unter Suppressionsbedingungen, auch leichter erkannt. Für diese Patientengruppe wird deshalb kein individueller Grenzwert für Tg benötigt.

Die Diskriminierung zwischen Patienten mit negativem und positivem Tumorstatus ist bei Tg unter Stimulationsbedingungen allerdings besser. Eine Tg-Messung unter Stimulationsbedingungen sollte deshalb in der Nachsorge der Patienten mit High-risk Schilddrüsenkarzinom immer erwogen werden.

### **10.5.2 Risikofaktor N-Stadium**

Bei Patienten mit N1-Stadium gibt es in dieser Studie weder unter Suppressionsbedingungen, noch unter Stimulationsbedingungen eine gute Diskriminierung zwischen den Tg-Werten der Patienten mit positivem Tumorstatus und den Tg-Werten der Patienten mit negativem Tumorstatus (siehe Boxplots Abbildungen 7 und 8). Unter Suppressionsbedingungen liegt der Median der Tg-Werte der Patienten mit positivem Tumorstatus sogar niedriger als der Median der Tg-Werte der Patienten mit negativem Tumorstatus. Unter den Patienten mit N1-Stadium gibt es viele Patienten mit falsch negativen Tg-Werten, die im vorhergehenden Kapitel ausführlich besprochen wurden.

Zusätzlich fällt auf, dass bei den Patienten mit initialem N1-Stadium und negativem Tumorstatus unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen erhöhte Tg-Werte gemessen wurden. Patienten mit initialem Lymphknotenbefall fallen somit nicht nur durch falsch negative Tg-Werte,

sondern auch durch falsch positive Tg-Werte auf. Dies erschwert zusätzlich die adäquate Nachsorge dieser Patienten. Ein Vorliegen falsch positiver Tg-Werte bedeutet, dass bei diesen Patienten Tg-Werte  $> 0,1$  ng/ml vorgelegen hatten, obwohl in keinem bildgebenden Verfahren auch Tumorgewebe detektiert werden konnte.

Für das Prozedere bei Patienten mit erhöhten Tg-Werten ohne weiteren Anhalt für das Vorliegen von Tumorgewebe gibt es in der aktuellen Literatur keinen Konsens (Ma et al. 2009). De Keizer et al. (2001) und Koh et al. (2003) empfehlen eine Radioiodtherapie bei Patienten mit Tg-Werten oberhalb der damaligen Nachweisgrenze von 2 ng/ml, wodurch ein Sinken des Tg bei der Mehrzahl der Patienten erreicht wurde. Ob dies allerdings eine Verbesserung der Prognose bewirkt, bleibt ungeklärt (Pacini et al. 1987, Ma et al. 2005, Ma et al. 2009). Van Tol et al. (2003) untersuchten 56 Patienten mit steigenden Tg-Werten unter Stimulationsbedingungen und negativer Radioiod-Szintigrafie. Sie fanden heraus, dass die Durchführung einer Radioiodtherapie keinen Vorteil für das Überleben oder eine Tumorreduktion der Patienten brachte.

Hochdosisradioiodtherapie ist nicht ohne Risiko, unter anderem steigt das Risiko für das Auftreten von Zweittumoren z.B. der Blase, der Speicheldrüsen, des Colon und der Mamma (Ma et al 2009). Allerdings fanden Casare et al. (1997) in einer Studie mit 134 Patienten mit Lungenmetastasen differenzierter Schilddrüsenkarzinome heraus, dass der frühe szintigrafische Nachweis und eine nachfolgende Radioiodtherapie zu einer signifikanten Verbesserung der Überlebensrate und Verlängerung des krankheitsfreien Intervalls der Patienten führten.

Bei den Patienten mit N0-Stadium liegt der Median des Tg unter Suppressionsbedingungen der Patienten mit Tumorstatus „negativ“ bei 0. Bei den Patienten ohne initialen Lymphknotenbefall liegt unter Suppressions-, wie auch unter Stimulationsbedingungen eine gute Diskriminierung zwischen Patienten mit positivem und negativem Tumorstatus vor. Für diese Patienten stellt das Tg unter Suppressionsbedingungen ein gutes Kriterium für die Unterscheidung zwischen Patienten mit negativem und positivem Tumorstatus dar.

Bei Patienten mit initialem Lymphknotenbefall wurden jedoch in dieser Studie vermehrt falsch positive und falsch negative Tg-Werte gemessen.

Leboulleux et al. (2005) fanden bei Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen signifikanten Zusammenhang von der Anzahl der Lymphknotenmetastasen ( $>10$ ) bei Diagnosestellung und dem Persistieren und Wiederauftreten von Tumorgewebe. Auch Toubeau et al. (2004) fanden im initialen Lymphknotenbefall einen unabhängigen Risikofaktor für eine Progression der Erkrankung. Patienten mit N1-Stadien haben somit ein erhöhtes Risiko für das Wiederauftreten oder Persistieren von Tumorzellen. Anhand der Ergebnisse dieser Studie stellt jedoch gerade bei diesen gefährdeten Patienten der Tg-Wert unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen, wegen vermehrt auftretender falsch positiver und falsch negativer Tg-Werte, kein ausreichend gutes Kriterium dar, um in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome das Vorliegen von Tumorzellen erkennen oder ausschließen zu können. Diese Patienten haben somit ein besonders großes Risiko für das Vorliegen unentdeckten Tumorgewebes.

Bei Patienten mit initialem Lymphknotenbefall sollte deshalb eine engmaschige Kontrolle der Sonografie erfolgen. Es könnte z.B. die dreimonatige Vorstellung im ersten Jahr für mindestens ein weiteres Jahr nach Primärtherapie beibehalten werden. Auch könnte die regelmässige (z.B. halbjährliche) Durchführung einer MRT der Halsregion in das Follow-up der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall aufgenommen werden.

### **10.5.3 Risikofaktor Tumortyp**

Die Tg-Werte der Patienten wurden außerdem anhand der Tumortypen als Boxplots aufgetragen (siehe Abbildungen 9 und 10). Bei Patienten mit follikulärem und oxyphilem Tumortyp findet sich hier eine deutliche Erhöhung der Tg-Werte bei Patienten mit positivem Tumornachweis unter Suppressions- sowie unter Stimulationsbedingungen. Bei den Boxplots für Tg unter Stimulationsbedingungen ist dies deutlicher, als bei den Boxplots für Tg unter Suppressionsbedingungen.

Diese beiden Karzinomtypen haben ein erhöhtes Risiko für Metastasen und Rezidive (Links et al. 2005, Verburg et al. 2010). Das Tg unter Suppressionsbedingungen eignet sich demnach gut in der Nachsorge von Patienten mit follikulärem oder oxyphilem Schilddrüsenkarzinom. Die Unterscheidung zwischen gesunden und kranken Patienten ist jedoch auch hier bei einem Tg

unter Stimulationsbedingungen deutlicher und sollte deshalb auch bei diesen Patienten immer erwogen werden.

Für die Patienten mit gemischtem Tumortyp lässt sich in dieser Hinsicht keine Aussage treffen, da in der vorliegenden Studie zu geringe Fallzahlen vorliegen. Das biologische Verhalten gleicht jedoch dem papillärer Tumoren (Hotze et al. 2003, Reiners 2006), weshalb ein Vorgehen wie bei papillären Schilddrüsenkarzinomen sinnvoll erscheint.

Bei den Patienten mit papillärem Tumortyp findet sich bei den Tg-Werten unter Suppressionsbedingungen keine gute Diskriminierung zwischen Patienten mit negativem und Patienten mit positivem Tumorstadium. Unter Stimulationsbedingungen ist diese Diskriminierung besser. Im vorangehenden Kapitel wurde bei diesem Tumortyp kein erhöhtes Risiko für falsch negative Tg-Werte gefunden.

Bei den Patienten mit papillärem Tumortyp gibt es jedoch eine Häufung von Tg-Werten oberhalb der Nachweisgrenze bei negativem Tumorstadium (falsch positive Tg-Befunde), besonders unter Stimulationsbedingungen. Wie im Kapitel 10.4.2 bereits erwähnt, fanden Robbins et al. (2006) eine Abhängigkeit der Tg-Werte vom Tumortyp, wobei bei Patienten mit papillären Karzinomen die niedrigsten und bei Patienten mit follikulären Karzinomen die höchsten Tg-Werte gemessen wurden. Auch die Tg-Werte der Patienten der vorliegenden Arbeit sind unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen im Median bei Patienten mit papillärem Tumortyp geringer als bei Patienten mit follikulärem Tumortyp.

Bei den Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen in dieser Arbeit, ist das Tg unter Suppressionsbedingungen in kein ausreichend sicherer Parameter, um das Vorliegen von Tumorgewebe nachzuweisen oder auszuschließen. Patienten mit papillärem Tumortyp haben jedoch seltener Rezidive oder Metastasen, als Patienten mit follikulärem oder onkozytären Tumortyp. Trotzdem sollte, zumindest einmalig, eine Messung des Tg unter Stimulationsbedingungen erwogen werden, da so besser zwischen tumorpositiven und tumornegativen Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom unterschieden werden kann.

#### **10.5.4 Risikofaktor Alter**

Ein Alter von > 45 Jahren bei Diagnosestellung eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms wird in der Literatur als Risikofaktor für das Persistieren oder Wiederauftreten von Tumorgewebe diskutiert (Cooper et al. 2009, Verburg et al. 2010, Orlov et al. 2009).

Ein erhöhter Tg-Wert kann aber auch ein Frühzeichen für das Vorliegen von Tumorgewebe sein, bevor dieses in irgendeinem bildgebenden Verfahren sichtbar wird. Dann wäre der Tg-Wert nicht als falsch positiv, sondern als richtig positiv für das Vorliegen von Tumormasse anzusehen (Schlumberger et al. 1998, Mazzaferri 2005). Es gibt jedoch zum gegenwärtigen Zeitpunkt keine einheitliche Meinung, ob diese Patienten eine Radioiodtherapie erhalten sollten (Ma et al. 2009).

Durante et al. (2006) fanden allerdings bei Patienten unter 40 Jahren mit kleinen Metastasen gut differenzierter Schilddrüsenkarzinome ein besonders gutes Ansprechen auf eine Radioiodtherapie, sofern diese Metastasen radioiod-speichernd waren. Bei dieser Patientengruppe empfehlen Durante et al. (2006) so lange Radioiodtherapien durchzuführen, bis keine Radioiodspeicherung mehr nachweisbar ist, oder eine Gesamtaktivität von 22 GBq erreicht ist. Oberhalb dieser Gesamtaktivität steigt das Risiko für Zweittumoren und Leukämie signifikant (Rubino et al. 2003).

Zanotti-Fregonara et al. (2010) fanden ein gehäuftes Auftreten von falsch-positiven Tg-Messungen besonders bei jungen Low-risk-Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen. Sie stellen die Überlegung an, dass es benigne Ursachen für erhöhtes Tg im Follow-up von Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen geben könnte. Sie vermuten, dass ektope Schilddrüsenzellen oder sogar Thymuszellen als Produktionsort für Tg in Frage kommen könnten.

Links et al. (2005) untersuchten 504 Patienten, wovon bei 75 Metastasen oder persistierendes Tumorgewebe nachgewiesen wurden. In Bezug auf das Überleben stellte das Alter bei Diagnosestellung bei diesen Patienten jedoch keinen Risikofaktor dar.

Biko et al. (2010) fanden bei 20 Kindern mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen Abfall des Tg im Serum, auch noch mehrere Jahre nach Radioiodtherapie. Sie empfehlen, aufgrund der hohen Lebenserwartung dieser

Patienten und des vermehrten Risikos des Auftretens von Zweittumoren durch radioaktive Strahlung, eine zurückhaltende Haltung bei der Indikationsstellung für eine Radioiodtherapie in der Nachsorgestrategie differenzierter Schilddrüsenkarzinome bei Kindern. Dies empfehlen auch Antonelli et al. (2006).

Bei den Patienten unter 45 Jahren bei Diagnosestellung gibt es in der vorliegenden Studie weder unter Suppressions- noch unter Stimulationsbedingungen eine gute Diskriminierung zwischen den Tg-Konzentrationen der Patienten mit und ohne Nachweis malignen Gewebes. Bei diesen Patienten wurden vermehrt falsch positive Tg-Werte und weniger häufig falsch negative Tg-Werte gefunden, im Vergleich mit Patienten > 45 Jahren bei Diagnosestellung. Auch bei der Darstellung Tg-Werte der Patienten als Wolkendiagramm nach Tumorstatus und Alter ist eine schlechtere Diskriminierung zwischen Tumorstatus „positiv“ und Tumorstatus „negativ“ erkennbar (siehe Abbildungen 13 und 14). Für Tg unter Suppressionsbedingungen liegen nur bei drei Patienten < 45 Jahren mit positivem Tumorstatus Tg-Werte vor. Bei zweien dieser Patienten ist jedoch anhand des Tg-Wertes keine Zuordnung als Tumorstatus „positiv“ oder „negativ“ möglich. Bei der Mehrheit der tumornegativen Patienten wurden höhere Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen gemessen, als bei der Minderheit der jungen Patienten mit positivem Tumorstatus. Der höchste gemessene Tg-Wert aller Patienten unter 45 Jahren wurde jedoch bei einem der drei tumorpositiven Patienten gemessen.

Unter Stimulationsbedingungen der Patienten < 45 Jahren sind bei 9 von 21 Patienten falsch positive Tg-Werte gemessen worden (siehe Abbildung 14).

Bei Patienten differenzierter Schilddrüsenkarzinome, die bei Diagnosestellung < 45 Jahren alt waren, könnte deshalb ein höherer Grenzwert gelten, ab dem weitere Diagnostik einzuleiten ist. Dieser Grenzwert könnte in einer Folgestudie gesucht werden. Trotzdem stehen bei jungen Patienten natürlich viele Lebensjahre auf dem Spiel, die sie möglichst gesund und ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität verbringen sollen. Eine Diagnostik ohne Strahlenbelastung, wie Sonografie und MRT, sollten deshalb in der Nachsorge bevorzugt eingesetzt werden.

Bei den Patienten, die bei Diagnosestellung älter als 45 Jahre alt waren, liegt unter Suppressionsbedingungen eine bessere Diskriminierung zwischen den



Patienten mit Tumorstatus „positiv“ und Patienten mit dem Tumorstatus „negativ“ vor als in der Gruppe der Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre waren. Im vorangehenden Kapitel wurden bei diesen Patienten gehäuft falsch negative Tg-Befunde unter Suppressionsbedingungen gefunden. Unter Stimulationsbedingungen werden im Wolkendiagramm bei fünf von 34 Patienten falsch negative Tg-Werte gefunden. Zwei dieser Patienten waren bei Diagnosestellung älter als 75 Jahre. In einer Folgestudie könnte untersucht werden, ob eventuell bei Patienten höheren Alters bei Diagnosestellung insgesamt auch niedrigere Tg-Werte gemessen werden.

## **10.6 Risikoadaptierte Nachsorgestrategien der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen anhand des Tg**

In der vorliegenden Studie wird das Risiko, bei einem Patienten das Vorhandensein von Tumorgewebe zu übersehen, gleichgesetzt mit dem Risiko, einen tumorfreien Patienten unnötiger Diagnostik oder Therapie zu unterziehen. Der Tg-Wert, bei dem Sensitivität und Spezifität annähernd gleich groß sind, liegt bei den Patienten dieser Studie bei einem Tg unter Suppressionsbedingungen von 0,16 ng/ml. Die Sensitivitäten und Spezifitäten des Tg unter Suppressionsbedingungen sind jedoch zu niedrig, um das Tg unter Suppressionsbedingungen als alleinigen Faktor für das Vorliegen eines Rezidivs- oder einer Metastasierung verwenden zu können. Dennoch sollte eine belastende Diagnostik nicht sofort bei einmaliger Messung eines Tg-Wertes oberhalb der Nachweisgrenze erfolgen. Die Spezifität beträgt in der vorliegenden Studie zu diesem Zeitpunkt lediglich 48,5 %. Vielmehr sollte die Durchführung einer weiterführenden Diagnostik bei jedem Patienten individuell anhand des persönlichen Risikoprofils entschieden werden. Auch von anderen Autoren wird eine risikoadaptierte Nachsorgestrategie empfohlen (Berger et al. 2010, Ma 2010).

Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich nach Kriterien gesucht, die das Tg beeinflussen könnten. Dabei wurden drei Patientengruppen gefunden, bei denen das Tg kein gutes Kriterium für das Vorliegen von detektierbarem Tumorgewebe darstellte:

Bei Patienten mit initialem Lymphknotenbefall wurden vermehrt falsch positive und falsch negative Tg-Werte unter Suppressionsbedingungen gefunden. Bei diesen Patienten sollte deshalb eine engmaschige Kontrolle der Sonografie erfolgen. Es könnte z.B. die dreimonatige Vorstellung im ersten Jahr für mindestens ein weiteres Jahr nach Primärtherapie beibehalten werden. Auch könnte die regelmässige (z.B. halbjährliche) Durchführung einer MRT der Halsregion in das Follow-up der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall aufgenommen werden.

Bei Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre alt waren, sind, besonders unter Stimulationsbedingungen, vermehrt falsch positive Tg-Werte gemessen worden. Bei diesen Patienten könnte deshalb ein höherer Grenzwert für Tg gelten, ab dem eine weitere Diagnostik durchgeführt werden sollte.

Dieser mögliche Grenzwert könnte in einer Folgestudie ermittelt werden. Trotzdem stehen bei jungen Patienten viele Lebensjahre auf dem Spiel, die sie möglichst gesund und ohne Beeinträchtigung der Lebensqualität verbringen sollen. Bei der Erwägung der Durchführung einer Radioiodtherapie sollte ein eventuell vorhandener Kinderwunsch mitbedacht werden, sowie das aufgrund der längeren Lebenszeit erhöhte Risiko für das Auftreten eines Zweittumors. Eine weitere Diagnostik ohne Strahlenbelastung, wie Sonografie und MRT, sollten deshalb in der Nachsorge bevorzugt eingesetzt werden.

Auch bei Patienten mit papillären Schilddrüsenkarzinomen erscheint das Tg unter Suppressionsbedingungen nicht als ausreichend sicherer Parameter, um das Vorliegen von detektierbarem Tumorgewebe nachzuweisen oder auszuschließen. Patienten mit papillärem Tumortyp haben jedoch seltener Rezidive oder Metastasen, als Patienten mit follikulärem oder onkozytären Tumortyp (Links et al. 2005, Verburg et al. 2010). Trotzdem sollte, zumindest einmalig, eine Messung des Tg unter Stimulationsbedingungen erwogen werden, da so besser zwischen tumorpositiven und tumornegativen Patienten mit papillärem Schilddrüsenkarzinom unterschieden werden kann.

Für die Messung von falsch negativ gemessenen Tg-Werten unter Suppressionsbedingungen sind zusätzlich Patienten, die viele Radioiodtherapien mit vergleichsweise niedrigen Aktivitäten erhalten haben und Patienten mit einem höheren Alter bei Diagnosestellung aufgefallen. Bei diesen Patienten sollte, auch bei negativen Tg-Werten, eine engmaschigere Kontrolle des Tg und der Sonografie der Halsregion favorisiert werden. Auch kann überlegt werden, ob bei diesen Patienten in die Nachsorgestrategie die regelmäßige Durchführung eines MRT der Halsregion aufgenommen werden sollte. Die Indikation für eine Tg-Messung unter Stimulationsbedingungen könnte bei diesen Patienten großzügiger gestellt werden.

**Ausblick:** Es handelt sich bei den genannten Risikokriterien jedoch nur um Tendenzen, die bei der genauen Betrachtung der Patienten dieser Studie, in Zusammenhang mit der aktuellen Literatur, aufgefallen sind. Eine allgemeine Gültigkeit kann hieraus nicht abgeleitet werden.

Viele Autoren favorisieren das Tg im Verlauf zu beobachten und erst bei einem Anstieg des Tg eine weiterführende Diagnostik durchzuführen (Baudin et al.

2003, Cooper et al. 2009, Crocetti et al. 2008, Giovanella et al. 2009, Huang et al. 2006, Pacini et al. 2001, Torlontano et al. 2004, Valadao et al 2006, van Dijk et al. 2010).

In einer Folgearbeit sollten, anhand größerer Datenmengen, ein Zusammenhang von Risikofaktoren mit falsch positiv oder falsch negativ gemessenen Tg-Werten untersucht werden und nach eventuell höheren oder niedrigeren Tg-Schwellenwerten für diese Patienten gesucht werden. Es ist auch möglich, dass insgesamt keine Schwellenwerte gefunden werden können und ein Anstieg des Tg im Verlauf der Anlaß für die Durchführung weiterer Diagnostik sein sollte.

## 11 Zusammenfassung / Summary

### 11.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Das Schilddrüsenkarzinom ist ein maligner Tumor mit einer Inzidenz von ca. 2 % aller bösartigen Tumoren bei Erwachsenen und 0,4 % bei Kindern. Etwa 85 % der Schilddrüsenkarzinome zählen zu den differenzierten Karzinomen. Die Prognose dieser Karzinome ist sehr gut, die 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 80-95 %. Jedoch können auch nach vielen Jahren noch Rezidive und Metastasen auftreten, die Rezidivraten liegen bei 10-30 %. Deshalb nimmt die Nachsorge der Patienten mit differenzierten Schilddrüsenkarzinomen einen hohen Stellenwert ein und wird lebenslang durchgeführt.

Charakteristisch für differenzierte Schilddrüsenkarzinome ist ihre erhaltene Fähigkeit zur Synthese des gewebsspezifischen Proteins Thyreoglobulin (Tg). Es ist, nach abgeschlossener Primärtherapie, ein Marker für das Vorliegen eines Tumorrestes oder eines Rezidivs. Die Tg-Expression kann mit endogenem oder rekombinantem TSH stimuliert und mit Triiodthyronin (T3) oder Thyroxin (T4) supprimiert werden. Jedoch gibt es Patienten, bei denen, trotz im Serum nachweisbaren Tg, in keinem bildgebenden Verfahren Tumorgewebe gefunden werden kann. Bei diesen Patienten wird regelmäßig eine kostenintensive und für die Patienten strapaziöse stationäre Diagnostik vorgenommen, ohne dass ein weiterer Tumoranhalt gefunden werden kann.

**Fragestellung:** In der vorliegenden Arbeit wird ein Schwellenwert für Tg gesucht, bei dem in der Nachsorge von Patienten mit differenziertem Schilddrüsenkarzinom einerseits die Patienten mit nachweisbarem malignem Gewebe auch entdeckt werden, andererseits aber der Mehrheit der tumorfreien Patienten belastende Diagnostik und unnötige Therapie erspart wird.

**Methodik:** In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv die Befunde von 188 Patienten ausgewertet. Die Patienten wurden anhand der weiteren Diagnostik in drei Gruppen aufgeteilt: Tumorstatus „negativ“ (105 Patienten), Tumorstatus „positiv“ (59 Patienten) und Tumorstatus „unklar“ (24 Patienten). Nun wurde jede durchgeführte Untersuchung der Patienten einem, zum Zeitpunkt der Untersuchung, aktuellen Tumorstatus zugeordnet. Anschließend wurde allen Patienten mit negativem Tumorstatus der größte Tg-Wert von allen bei ihm/ihr

gemessenen Tg-Werten mit aktuell negativem Tumorstatus zugeordnet. Allen Patienten mit positivem Tumorstatus wurde der kleinste gemessene Tg-Wert der bei ihm/ihr gemessenen Tg-Werte mit aktuell positivem Tumorstatus zugeordnet. Diese Zuteilung erfolgte für Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen. Schließlich wurden der Anteil der richtig positiven Tg-Befunde (Sensitivität) gegen den Anteil der falsch negativen Tg-Befunde (Spezifität) aufgetragen und ROC-Kurven erstellt.

Zusätzlich wurde mithilfe von Boxplots nach möglichen Risikofaktoren für falsch positive und falsch negative Tg-Befunde gesucht.

**Ergebnisse:** Eine hohe Sensitivität und eine hohe Spezifität werden in der vorliegenden Studie als gleich wichtig betrachtet. Der korrespondierende Punkt der ROC-Kurve liegt dann an dem Punkt, an dem Sensitivität und Spezifität möglichst gleich groß sind. Dieser Schwellenwert liegt für Tg unter Suppressionsbedingungen bei einem Tg von 0,16 ng/ml mit einer Sensitivität von 65,8 % und einer Spezifität von 64,6 %. Für Tg unter Stimulationsbedingungen liegt dieser Tg-Schwellenwert bei 1,44 ng/ml mit einer Sensitivität von 73,5 % und einer Spezifität von 73,8 %.

Patienten mit initialem Lymphknotenbefall fielen durch gehäuft falsch positive und falsch negativ gemessene Tg-Werte auf. Bei Patienten mit einem Diagnosealter < 45 Jahren wurden vermehrt falsch positive Tg-Werte unter Suppressions- und besonders unter Stimulationsbedingungen gefunden. Patienten, die viele Radioiodtherapien mit vergleichsweise niedrigen Aktivitäten erhalten hatten, und Patienten mit einem höheren Alter bei Diagnosestellung, fielen durch häufig falsch negativ gemessene Tg-Werte auf. Bei Patienten mit papillärem Tumortyp wurde für Tg unter Suppressionsbedingungen keine gute Trennschärfe in der Unterscheidung zwischen Tumorstatus „positiv“ und „negativ“ gefunden.

**Fazit:** Die ermittelten Sensitivitäten und Spezifitäten sind nicht ausreichend groß. In der vorliegenden Studie, sowie der Literatur, kann kein Schwellenwert für Tg unter Suppressionsbedingungen gefunden werden, bei dem bei allen Patienten in der Nachsorge differenzierter Schilddrüsenkarzinome eine nachfolgende Diagnostik eingeleitet werden sollte. Auch für Tg unter Stimulationsbedingungen findet sich kein solcher Schwellenwert. In der

Nachsorge dieser Patienten könnte es verschiedene Schwellenwerte geben, um individuell risikoadaptiert die nachfolgende Diagnostik und Therapie einzuleiten:

Patienten mit initialem Lymphknotenbefall sollten eine engmaschige Kontrolle von Tg und Sonografie erhalten. Auch könnte die regelmäßige Durchführung einer MRT der Halsregion in das Follow-up der Patienten mit initialem Lymphknotenbefall aufgenommen werden. Dies kann ebenso für Patienten, die viele Radioiodtherapien erhalten haben und für Patienten mit einem höheren Alter bei Diagnosestellung, überlegt werden. Bei Patienten mit papillärem Tumortyp sollte eine Tg-Messung unter Stimulationsbedingungen erwogen werden. Bei Patienten, die bei Diagnosestellung jünger als 45 Jahre alt waren, könnte ein höherer Tg-Schwellenwert gelten, ab dem eine weitere Diagnostik notwendig wird. Bei diesen Patienten sollte, auch bei gering erhöhten Tg-Werten, ein restriktiveres Vorgehen, mit regelmäßiger Kontrolle von Tg, Sonografie und MRT der Halsregion, überlegt werden.

## 11.2 Summary

**Background:** Thyroid carcinoma is a malignant tumor with an incidence of approximately 2 % of all malignant tumors in adults and 0,4 % in children. Around 85 % of thyroid carcinoma are differentiated thyroid carcinomas. The prognosis of this cancer is very good, the 10-year survival rate is 80-95 %. However, persistent or recurrent disease may still occur in 10-30 % of cases, even many years after first treatment. This is why follow-up plays an important role in the treatment of differentiated thyroid carcinoma patients and this is continued throughout their whole lives.

Characteristic for differentiated thyroid carcinomas is their preserved ability to synthesize the specific tissue protein thyroglobulin (tg). After primary treatment, tg is a marker for the persistence or recurrence of tumor tissue. Tg expression can be stimulated with endogenous or recombinant TSH and suppressed with triiodothyronine (T3) or thyroxine (T4). However, there are patients in whom no further sign of tumor tissue can be found in any of the imaging procedures, in spite of detectable tg in the serum. These patients regularly undergo expensive and for the patients themselves exhausting treatment in hospital without finding further evidence of tumor existence.

**Issue:** The aim of the present study is to find a threshold value for tg, where on the one hand patients with present verifiable tumor tissue can be found, but on the other hand the majority of patients who are free of disease are spared burdensome diagnostics and unnecessary treatment.

**Methods:** In the present study the results of 188 patients were retrospectively evaluated. The patients were grouped on the basis of further diagnostics: tumor “negative” (105 patients), tumor “positive” (59 patients) and tumor “uncertain” (24 patients). Then, every examination of the patients was matched with the current tumor state, at the time of each examination. Afterwards every patient with negative tumor status was matched with the greatest tg value, measured in that patient under current negative tumor status. All patients with positive tumor status were matched with the smallest tg value measured under current tumor status. This allocation was done for tg under suppressive conditions as well as for tg under stimulative conditions. Subsequently the true positive rate of the tg values (sensitivity) and the false positive rate of the tg values (specificity) were plotted in ROC curves.

Additionally, on the basis of boxplots, we searched for possible risk factors for false positive and false negative tg values.

**Results:** Both, a high sensitivity and a high specificity are considered equally important in this present study. The corresponding point of the ROC curve is the point where sensitivity and specificity are equally high. This threshold value is 0,16 ng/ml for tg under suppressive conditions with a sensitivity of 65,8 % and a specificity of 64,6 %. For tg under stimulative conditions this threshold value is 1,44 ng/ml with a sensitivity of 73,5 % and a specificity of 73,8 %.

Patients with initial lymph node metastases showed up with frequent false positive and false negative tg values. In patients younger than 45 years at the time of the diagnosis an augmented number of false positive tg values, especially under stimulative conditions, were found. Patients who underwent many radio-iodine therapies with relatively low radioactivity, and patients of higher age at the time of diagnosis, showed up with more frequent false negative tg values. In the case of patients with papillary thyroid carcinoma it was difficult to distinguish clearly between the tumour status “positive” and “negative” on the basis of tg under suppressive conditions.



**Conclusions:** The determined sensitivities and specificities aren't big enough. On the basis of the present study, as well as the current literature, a threshold value for tg under suppressive conditions, where further diagnostics should be initiated for all patients in the follow-up of thyroid carcinoma, cannot be found. This holds for tg under stimulative conditions also - such a threshold value cannot be found. In the follow-up of these patients, there might exist different threshold values for tg which could allow the determination of further diagnostics and therapy on an individual risk-adapted basis:

For patients with initial lymph node metastases, a more frequent control of tg and sonography should be performed. The inclusion of MRT of the neck region in the follow-up protocol of these patients could also be considered. This could be considered too for patients with a high number of radio-iodine therapies and patients of a higher age at the time of diagnosis. For patients with papillary carcinoma a measurement of tg under stimulative conditions should be considered. For patients younger than 45 years at the time of diagnosis, there could be higher threshold values which would indicate the need for further diagnostics. For these patients a more restrictive procedure, with frequent control of tg values, sonography and MRT of the neck region, should be considered, even if tg values are slightly conspicuous.

## 12 Literatur

**Alexander C (1998)**, Bader J B, Schäfer A, Finke C, Kirsch C-M: Intermediate and Long-Term Side Effects of High-Dose Radioiodine Therapy for Thyroid Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine* 3 (9):1551-1554

**Antonelli A (2006)**, Miccoli P, Fallahi P, Ferrari S M, Grosso M, Boni G, Berti P: Thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma in children. *Surgery* 140:1035-42

**Aras G (2007)**, Gültekin S, Küçük N Ö, Genc Y: Is thyroglobulin the stronger indicator for progressive disease than the other conventional factors in same age patient groups with differentiated thyroid cancer? *Nuclear Medicine Communications* 28:907-913

**Aras G (2008)**, Gültekin S, Küçük N Ö: The additive clinical value of combined thyroglobulin and antithyroglobulin antibody measurements to define persistent and recurrent disease in patients with differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications* 29:880-884

**Bachelot A (2002)**, Cailleux A F, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli J P, Schlumberger M: Relationship Between Tumor Burden and Serum Thyroglobulin Level in Patients with Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 12 (8):707-713

**Bachelot A (2005)**, Leboulleux S, Baudin E, Hartl D, Caillou B, Travagli J, Schlumberger M: Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clinical Endocrinology* 62: 376–379

**Baek S-K (2010)**, Jung K-Y, Kang S-M, Kwon S-Y, Woo J-S, Cho S-H, Chung E-J: Clinical Risk Factors Associated with Cervical Lymph Node Recurrence in Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 20 (2):147-153

**Baudin E (2003)**, Do Chao C, Cailleux A F, Leboulleux S, Travagli J P, Schlumberger M: Positive Predictive Value of Serum Thyroglobulin Levels, Measured during the First Year of Follow-Up after Thyroid Hormone Withdrawal, in Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(3):1107–1111

**Benbassat C (2007)**, Mechlis-Frish S, Guttman H, Glaser B, Krausz Y: Current Concepts in the Follow-Up of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Israel Medical Association Journal 9: 540-545

**Berger F (2010)**, Friedrich U, Knesewitsch P, Hahn K: Diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scintigraphy 1 year after thyroablative therapy in patients with differentiated thyroid cancer: correlation of results to the individual risk profile and long-term follow-up. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 38:451-458

**Biko J (2010)**, Reiners C, Kreissl M C, Verburg F A: Favourable course of disease after incomplete remission on <sup>131</sup>I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. Eur J Nucl Med Mol Imaging DOI 10.1007/s00259-010-1669-9

**Bommas U (2005)**, Teubner P, Voß R: Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie, Thieme-Verlag Stuttgart, New York

**Borget I (2007)**, Remy H, Chevalier J, Ricard M, Allyn M, Schlumberger M, De Pivourville G: Length and cost of hospital stay of radioiodine ablation in thyroid cancer patients: comparison between preparation with thyroid hormone withdrawal and thyrogen. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 35:1457–1463

**Brendel A J (1990)**, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg R, Roger P, Wynchauk S, Manciet G, Lefort G: Low levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. European Journal of Nuclear Medicine 16:35-38

**Cailleux A F (2000)**, Baudin E, Travagli J P, Ricard M, Schlumberger M: Is Diagnostic Iodine-131 Scanning Useful after Total Thyroid Ablation for Differentiated Thyroid Cancer? Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 85: 175–178

**Clark P M (2009)**: Laboratory services for thyroglobulin and implications for monitoring of differentiated thyroid cancer. Journal of Clinical Pathology 62: 402-406

**Cooper D (2006)**, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, Mazzaferri E, McIver B, Sherman S, Tuttle M: Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 16 (2): 1-49

**Cooper D (2009)**, Doherty G, Haugen B, Kloos R, Lee S, Mandel S, Mazzaferri E, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman S, Steward D, Tuttle M: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19 (11): 1167-1214

**Crocetti U (2008)**, Durante C, Attard M, Manigkia A, Tumino S, Bruno R, Bonfitto N, Dicembrino F, Varrado A, Meringolo D, Filetti S, Trischitta V, Torlontano M: Predictive Value of Recombinant Human TSH Stimulation and Neck Ultrasonography in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid* 18 (10):1049-1053

**Davidson J (1999)**, McDougall I R: How frequently is the thymus seen on whole-body iodine-131 diagnostic and post-treatment scans? *European Journal of Nuclear Medicine* 27:425-474

**De Keizer B (2001)**, Koppeschaar H P, Zelissen P M, Lips C J, van Rijk P P, van Dijk A, de Klerk J M: Efficacy of high therapeutic doses of iodine-131 in patients with differentiated thyroid cancer and detectable serum thyroglobulin *European Journal of Nuclear Medicine* 28:198–202

**Demers LM (2002)**, Spencer CA: Laboratory Medicine Practice Guidelines: Laboratory Support for the Diagnosis and Monitoring of Thyroid Disease. [www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/Archived and Historical/Thyroid Archived2010](http://www.aacc.org/SiteCollectionDocuments/Archived%20and%20Historical/Thyroid%20Archived2010)

**Dietlein M (2010)**, Luster M, Reiners C: Differenziertes Schilddrüsenkarzinom: risikoadaptierte Behandlung und Nachsorge. *Thieme-Refresher Onkologie* 3 (1): R1 – R24

**Durante C (2006)**, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli J P, Caillou B, Ricard M, Lombroso J D, De Vathaire, Schlumberger M: Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 91:2892-2899

**Duren M (1999)**, Siperstein A E, Shen W, Duh Q-Y, Morita E, Clark O H: Value of stimulated serum thyroglobulin levels for detecting persistent or recurrent differentiated thyroid cancer in high- and low-risk patients. *Surgery* 126 (1): 13-19

**Elisei R (2009)**, Schlumberger M, Driedger A, Reiners C, Kloos R T, Sherman S I, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Grasso L, Leboulleux S, Rachinsky I, Luster M, Lassmann M, Busaidy L, Wahl R L, Pacini F, Cho S Y, Magner J, Pinchera A, Ladenson P W: Follow-Up of Low Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients Who Underwent Radioiodine Ablation of Postsurgical Thyroid Remnants after Either Recombinant Human Thyrotropin or Thyroid Hormone Withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 94(11):4171–4179

**Elisei R (2010)**, Molinaro E, Agate L, Bottici V, Masserini L, Ceccarelli C, Francesco L, Grasso L, Basolo F, Bevilacqua G, Miccoli P, Di Coscio G, Vitti P, Pacini F, Pinchera A: Are the Clinical and Pathological Features of Differentiated Thyroid Carcinoma Really Changed over the Last 35 Years? Study on 4187 Patients from a Single Italian Institution to Answer this Question. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95:1516-1527

**Eustitia-Rutten C F A (2004)**, Smith J W A, Romijn J A, Stokkel E P M, Kievit J: Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinology* 61:61-74

**Giovanella L (2006)**, Ceriani L, Ghelfo A, Keller F, Sacchi A, Maffioli M, Spriano G: Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant human thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 44(5): 648-652)

**Giovanella L (2008)** Minireview: Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 46(8):1067–1073

**Giovanella L (2009)**, Maffiolo M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G: Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47(8): 1001-1004

**Giovanella L (2009b)**, Keller F, Ceriani L, Tozzoli R: Heterophile antibodies may falsely increase or decrease thyroglobulin measurement in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 47(8)

- Giovanella L (2010)**, Ceriani L, Maffioli M: Postsurgery Serum Thyroglobulin Disappearance Kinetic in Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. Wiley Periodicals, Inc. Head Neck 32: 568–571
- Giovanella L (2011)**, Suriano S, Ceriani L, Verburg F: Undetectable Thyroglobulin in Patients With Differentiated Thyroid Carcinoma and Residual Radioiodine Uptake on a Postablation Whole-Body Scan. Clinical Nuclear Medicine 36:109-112
- Guarino E (2005)**, Tarantini B, Pilli T, Checchi S, Brilli L, Ciuoli C, Di Cairano G, Mazzucato P, Pacini F: Presurgical Serum Thyroglobulin Has No Prognostic Value in Papillary Thyroid Cancer. Thyroid 15 (9): 1041-1045
- Guder W G (2009)**: Das Laborbuch für Klinik und Praxis. 2. Auflage - München Elsevier, Urban & Fischer-Verlag
- Gutiérrez C A L (2007)**, Rodríguez R J R, Borrego D I, Navarro G E, Tirado Hospital J L, Vásquez A R: Patients treated for differentiated thyroid cancer with negative 131I whole-body scanning and elevated thyroglobulin levels. A possible course. Revista Española de Medicina Nuclear 26(3):138-45
- Hannequin P (1987)**, Liehn J C, Delisle M J, Deltour G, Valeyre J: ROC analysis in radioimmunoassay: An application to the interpretation of thyroglobulin measurement in the follow-up of thyroid carcinoma. European Journal of Nuclear Medicine 13:203-206
- Harms V (1998)**: Physik für Mediziner und Pharmazeuten. Harms Verlag Kiel 1998
- Haugen B R (1999)**, Pacini F, Reiners R, Schlumberger M, Ladenson P W, Sherman A I, Cooper D S, Graham K E, Braverman L E, Skarulis C, Davies T F, De Groot L J, Mazzaferri E L, Daniels G H, Ross D S, Luster M, Samuels M H, Becker D V, Maxon H R, Cavalieri R R, Spencer C A, McEllin K, Weintraub B D, Ridgway E C: A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant or Cancer. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 84: 3877–3885
- Heemstra K A (2007)**, Liu Y Y, Stokkel Kievit M J, Corssmit E, Pereira A M, Romijn J A, Smit J W A: Serum Thyreoglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. Clinical Endocrinology 66:58-64

- Hermann H J (2004)**, Ohmstede A: Nuklearmedizin. 4. Auflage- München, Wien, Baltimore Urban & Schwarzenberg-Verlag
- Holt M (2007)**, Controversies in the surveillance of patients with well differentiated thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology* 19:6-10
- Hotze L A (2003)**, Schumm-Draeger P M: Schilddrüsenerkrankungen: Diagnose und Therapie, Berliner Med. Verl.-Anst. Berlin
- Huang S-H (2006)**, Wang P-W, Huang Y-E, Chou F-F, Liu R-T, Tung S-C, Chen J-F, Kuo M-C, Hsieh J-R, Hsieh H-H: Sequential Follow-up of Serum Thyroglobulin and Whole Body Scan in Thyroid Cancer Patients without Initial Metastasis. *Thyroid* 16(12):1273-1278
- Hörmann R (2005)**: Schilddrüsenerkrankungen – Leitfaden für Praxis und Klinik, 4. Auflage – Berlin, Wien: Blackwell Wissenschaftsverlag, 2005
- Iervasi A (2006)**, Iervasi G, Carpi A, Zucchelli G C: Short review Serum thyroglobulin measurement: clinical background and main methodological aspects with clinical impact. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60: 414–424
- Iervasi A (2007)**, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, Colato C, Zucchelli G C: Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clinical Endocrinology* 67: 434–441
- Jemal A (2006)**, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics 2006. *CA - A Cancer Journal for Clinicians* 56:106–130
- Kauffmann G W (2002)**, Moser E, Sauer R: Radiologie. Urban & Fischer München, Jena
- Khan M U (2010)**, Nawaz M K, Shah M A , Syed A A, Khan A I: Judicious use of recombinant TSH in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Annals of Nuclear Medicine* DOI 10.1007/s12149-010-0404-8
- Klinke R (2003)**, Silbernagl S: Lehrbuch der Physiologie. Thieme Stuttgart, New York
- Kloos R T (2008)**, Approach to the Patient with a Positive Serum Thyroglobulin and a Negative Radioiodine Scan after Initial Therapy for Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93(5): 1519-1525
- Kloos R T (2010)** Thyroid Cancer Recurrence in Patients Clinically Free of Disease with Undetectable or Very Low Serum Thyroglobulin Values. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 95(12): 5241-5248

- Koh J-M (2003)**, Kim E S, Ryu J S, Hong S J, Kim W B, Shong Y K: Effects of therapeutic doses of <sup>131</sup>I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative <sup>131</sup>I whole-body scan: comparative study. *Clinical Endocrinology* 58: 421–427
- Leboulleux S (2005)**, Rubino C, Caillou B, Hartl D M, Bidart J-M, Travagli J-P, Schlumberger M: Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90: 5723–5729
- Lee J (2010)**, Yun M J, Nam K H, Chung W Y, Soh E-Y, Park C S: Quality of Life and Effectiveness Comparisons of Thyroxine Withdrawal, Triiodothyronine Withdrawal, and Recombinant Thyroid-Stimulating Hormone Administration for Low-Dose Radioiodine Remnant Ablation of Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 20 (2): 173-179
- Leenhardt L (2004)**, Bernier M O, Boin-Pineau M H, Conte Devolx B, Maréchaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Origiazzi J, Schlumberger M, Wémeau J L, Chérié-Challine L, De Vathaire F: Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *European Journal of Endocrinology* 150 133–139
- Lin J D (2005)**, Chen S-T, Chao T-C, Hsueh C, Weng H-F: Diagnosis and Therapeutic Strategy for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Archives of Surgery* 140:940-945
- Links T P (2005)**, van Tol K M, Jager P L, Plukker J T, Piers D A, Boezen H M, Dullaart R P, de Vries E G, Sluiter W J: Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-Related Cancer* 12: 273-280
- Lippert H (2003)**: *Lehrbuch Anatomie*. Urban & Fischer, 6. Auflage, München, Jena
- Lüllmann-Rauch R (2003)**: *Histologie*. Thieme-Verlag Stuttgart, New York
- Löffler G (1998)**, Petrides P E: *Biochemie und Pathobiochemie*. 6. Auflage, Springer-Verlag. Berlin, Heidelberg
- Ma C (2005)**, Xie J, Kuang A: Is Empiric <sup>131</sup>I Therapy Justified for Patients with Positive Thyroglobulin and Negative <sup>131</sup>I Whole-Body Scanning Results? *Journal of Nuclear Medicine* 46:1164–1170



**Ma C (2005b)**, Kuang A, Xie J, Ma T: Possible Explanations for Patients with Discordant Findings of Serum Thyroglobulin and <sup>131</sup>I Whole-Body Scanning. *The Journal of Nuclear Medicine* 46:1473-1480

**Ma C (2009)**, Kuang A, Xie J: Radioiodine therapy for differentiated thyroid carcinoma with thyroglobulin positive and radioactive iodine negative metastases (Review). *The Cochrane Collaboration* (3), published by John Wiley & Sons

**Ma C (2010)**: Management of Differentiated Thyroid Cancer with Rising Thyroglobulin and Negative Diagnostic Radioiodine Whole Body Scan. *Clinical Oncology* 22: 438-447

**Makarewicz J (2006)**, Adamczewski Z, Knapska-Kucharska M, Lewinski A: Evaluation of the Diagnostic Value of the First Thyreoglobulin Determination in Detecting Metastases After Differentiated Thyroid Carcinoma Surgery. *Experimental Clinical Endocrinology & Diabetes* 114:485-489

**Mazzaferri E L (2001)**, Kloos R T Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86:1447–1463

**Mazzaferri E L (2003)**, Robbins R J, Spencer R J, Spencer C A, Braverman L E, Pacini F, Wartofsky L, Haugen B R, Sherman S I, Cooper D S, Braunstein G D, Lee S, Davies T F, Arafah B M, Ladenson P W, Pinchera A: A Consensus Report of the Role of Serum Thyroglobulin as a Monitoring Method for Low-Risk Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(4):1433–1441

**Mazzaferri (2005)**: Empirically Treating High Serum Thyroglobulin Levels. *The Journal of Nuclear Medicine* 46(7):1079-1088

**Meller J (2000)**, Becker W: The human sodium-iodine-symporter (NIS) as a key for specific thymic iodine-131 uptake. *European Journal of Nuclear Medicine* 27:473-474

**Meng W (1992)**: Schilddrüsenerkrankungen, 3. Auflage – Jena, Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag

**Mernagh P (2006)**, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston A: Cost effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in a hypothyroid state: the German perspective. *European Journal of Endocrinology* 155:405-414

**Müller-Gärtner H-W (1988)**, Schneider C: Clinical Evaluation of Tumor Characteristics Predisposing Serum Thyroglobulin to be Undetectable in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Cancer* 61:976-981

**Orlov S (2009)**, Orlov D, Shaytzag M, Dowar M, Tabatabaie V, Dwek P, Yip J, Hu C, Freeman J, Walfish P: Influence of age and primary tumor size on the risk for residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Head & Neck* – DOI 10.1002/hed June 2009

**Pacini F (1987)**, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A: Therapeutic Doses of Iodine- 131 Reveal Undiagnosed Metastases in Thyroid Cancer Patients with Detectable Serum Thyroglobulin Levels. *The Journal of Nuclear Medicine* 28:1888-1891

**Pacini F (2001)**, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A: Outcome of Differentiated Thyroid Cancer with Detectable Serum Tg and Negative Diagnostic 131I Whole Body Scan: Comparison of Patients Treated with High 131I Activities Versus Untreated Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86(9):4092–4097

**Pacini F (2003)**, Molinaro E, Castagna M G, Agate L, Elisei R, Cecarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A: Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin Combined with Neck Ultrasonography Has the Highest Sensitivity in Monitoring Differentiated Thyroid Carcinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88(8):3668–3673

**Pacini F (2006)**, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit J W A, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154: 787-803

**Park E-K (2009)**, Chung J-K, Lim I H, Park D J, Lee D S, Lee M C, Cho B Y: Recurrent/metastatic thyroid carcinomas false negative for serum thyroglobulin but positive by posttherapy I-131 whole body scans. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 36:172–179

**Pelttari H (2008)**, Laitinen K, Schalin-Jäntti C, Välimäki M J: Long-term outcome of 495 TNM stage I or II patients with differentiated thyroid carcinoma followed up with neck ultrasonography and thyroglobulin measurements on T4 treatment. *Clinical Endocrinology* 69: 323-331

**Pelttari H (2010)**, Välimäki M J, Löyttyniemi E, Schalin-Jäntti C: Post-ablative serum thyroglobulin is an independent predictor of recurrence in low-risk differentiated thyroid carcinoma - a 16-yr follow-up study. European Journal of Endocrinology DOI: 10.1530/EJE-10-0553

**Reiners C (2006)**: Prof. Dr. Christoph Reiners: Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Schilddrüsenkarzinoms, 2. Auflage – Bremen: UNI-MED Verlag AG

**Reiners C (2008)**, Dietlein M, Luster M: Struma maligna – Schilddrüsenkarzinome. Deutsche Medizinische Wochenschrift 133:2215-2228

**Renz H (Hrsg.) (2003)** Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin – Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie, 1. Auflage - Walter de Gruyter-Verlag Berlin, New York

**Renz-Polster H (2004)**, S. Kauzig, J. Braun: Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer München, Jena

**Robbins R J (2002)**, Chon J T, Fleisher M, Larson S M, Tuttle M R: Is the Serum Thyroglobulin Response to Recombinant Human Thyrotropin Sufficient, by Itself, to Monitor for Residual Thyroid Carcinoma? The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87: 3242-3247

**Robbins R J (2004)**, Srivastava S, Ahaha A, Ghossein R, Larson S M, Fleisher M, Tuttle R M: Factors Influencing the Basal and Recombinant Human Thyrotropin-Stimulated Serum Thyroglobulin in Patients with Metastatic Thyroid Carcinoma. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 89: 6010-6016

**Rosario P W (2008)**, Purisch S: Does a highly sensitive thyroglobulin (Tg) assay change the clinical management of low-risk patients with thyroid cancer with Tg on T4 < 1 ng/ml determined by traditional assays? Clinical Endocrinology 68: 338–342

**Rubino C (2003)**, de Vathaire F, Dottorini M E, Hall P, Couette J E, Dondon M G, Abbas M T, Langlois C, Schlumberger M: Second primary malignancies in thyroid cancer patients. British Journal of Cancer 89: 1638 – 1644

**Rutherford G.-C. (2007)**, Franc B, O'Connor A: Nuclear medicine in the assessment of differentiated thyroid cancer. Pictorial Review. Clinical Radiology 63: 453-463

- Rothmund M (2007)**, Siewert J R, Schumpelcik V: Praxis der Viszeralchirurgie: Endokrine Chirurgie, Band 1. 2. Auflage – Heidelberg Springer Medizin-Verlag
- Salivatori M (2007)**, Raffaelli M, Castaldi P, Treglia G, Rufini V, Perotti G, Lombardi C P, Rubello D, Ardito G, Bellantone R: Evaluation of the surgical completeness after total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *EJSO the Journal of Cancer Surgery* 33: 648-654
- Schlumberger M (1998)**, Baudin E: invited commentary: Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology* 138: 249-252
- Schlumberger M (2003)**, Pacini F: thyroid tumors, second edition – Paris: Éditions Nucléon
- Schlumberger M (2004)**, Pacini F, Wiersinga W M, Toft A, Smit J WA, Franco F S, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G: Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *European Journal of Endocrinology* 151:539-548
- Schlumberger M (2004b)**, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Franco F S, Toft A, Wiersinga W M: Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology* 150 105–112
- Silberstein E B (2011)**: The Problem of the Patient with Thyroglobulin Elevation but Negative Iodine Scintigraphy: The TENIS Syndrome. *Seminars in Nuclear Medicine* 41: 113-120
- Skoog D A (1996)**, Leary J J: Instrumentelle Analytik: Grundlagen, Geräte, Anwendungen. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York
- Smallridge R C (2007)**, Meek S E, Morgan M A, Gates G S, Fox T P, Grebe S, Fatourech V: Monitoring Thyroglobulin in a Sensitive Immunoassay Has Comparable Sensitivity to Recombinant Human TSH-Stimulated Thyroglobulin in Follow-Up of Thyroid Cancer Patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92(1):82-87
- Spencer C A (2005)**, Bergoglio L M, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti J S: Clinical Impact of Thyroglobulin (Tg) and Tg Autoantibody Method Differences on the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(10):5566–5575

**Torlontano M (2004)**, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Constante G, D'Arozzò G, Meringolo D, Feretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S: Follow-Up of Low Risk Patients with Papillary Thyroid Cancer: Role of Neck Ultrasonography in Detecting Lymph Node Metastases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 89: 3402-3407

**Toubeau M (2004)**, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Beriollo A, Riedinger J-M, Boichot C, Cochet A, Brunotte F: Predictive Value for Disease Progression of Serum Thyroglobulin Levels Measured in the Postoperative Period and After <sup>131</sup>I Ablation Therapy in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine* 45:988–994

**van Dijk D (2011)**, Plukker J T, van der Horst-Schrivers A N, Jansen L, Brouwers A H, Muller-Kobold A, Sluiter W J, Links T P: The value of detectable thyroglobulin in patients with differentiated thyroid cancer after initial <sup>131</sup>I therapy. *Clinical Endocrinology* 74:104-110

**van Tol K M (2003)**, Jager P L, Vries E G, Piers D A, Boezen H M, Sluiter W J, Dullaart R P, Links T P: Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *European Journal of Endocrinology* 148: 589–596

**Valadao M M (2006)**, Rosario P W, Borges M A, Costa G B, Rezende L L, Padrao E L, Barroso A L, Purisch S: Positive Predictive Value of Detectable Stimulated Tg During the First Year After Therapy of Thyroid Cancer and the Value of Comparison with Tg-Ablation and Tg Measured After 24 Months. *Thyroid* 16 (11): 1145-1149

**Verburg F A (2009)**, de Keizer B, de Klerk J M, Lentjes E G, Lips C J, van Isselt J W: Value of diagnostic radioiodine scintigraphy and thyroglobulin measurements after rhTSH injection. *Nuklearmedizin* 48: 26–29

**Verburg F A (2010)**, Stokkel M P, Düren C, Verkooijen R B, Mäder U, van Isselt J W, Marlowe R J, Smit J W, Reiners C, Luster M: No survival difference after successful <sup>131</sup>I ablation between patients with initially low-risk and high-risk differentiated thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37:276–283

**Weiβ C (2008)**: Basiswissen medizinische Statistik, 4. Auflage – Heidelberg, Springer Verlag

**Wilson L M (1998)**, Barrington S F, Morrison I D, Kettle A G, O'Doherty M J, Coacley A J: Therapeutic implications of thymic uptake of radioiodine in thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine* 25:622-628

**Zanotti-Fregonara P (2010)**, Keller I, Calzada-Nocaudie M, Al-Nahhas A, Devaux J-Y, Grassetto G, Marzola M C, Rubello D, Hindié E: Increased serum thyroglobulin levels and negative imaging in thyroid cancer patients: are there sources of benign secretion? A speculative short review. *Nuclear Medicine Communications* 31:1054-1058

**Zuccheli G (2009)**, Iervasi A, Ferdeghini M, Iervasi G: Serum thyroglobulin measurement in the follow-up of patients treated for differentiated thyroid cancer. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 53: 482-489

## 13 Anhang

### 13.1 Abkürzungsverzeichnis

<b>β-HCG</b>	=	β-Untereinheit des humanen Choriongonadotropins
<b>CT</b>	=	Computertomografie
<b>ECLIA</b>	=	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
<b>PET</b>	=	Positronen-Emissions-Tomografie
<b>rhTSH</b>	=	rekombinantes TSH
<b>ROC</b>	=	Receiver Operative Characteristic
<b>Tg</b>	=	Thyreoglobulin
<b>TgAK</b>	=	Thyreoglobulin-Antikörper
<b>TRH</b>	=	Thyreotropin-Releasing-Hormone
<b>TSH</b>	=	Thyroidea-stimulierendes Hormon
<b>T3</b>	=	Triiodthyronin
<b>rT3</b>	=	reverses Triiodthyronin
<b>T4</b>	=	Thyroxin
<b>FNAB</b>	=	Feinnadelaspirationsbiopsie
<b>FT4</b>	=	freies Thyroxin
<b>MRT</b>	=	Magnetresonanztomografie
<b>NIS</b>	=	Natriumiodidsymporter

## 13.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	ROC-Kurve für Tg unter Suppressionsbedingungen .....	42
Abbildung 2:	ROC-Kurven für Tg-Befunde der Patienten mit unklarem Tumorstatus als Tumorstatus „positiv“ und „negativ“ gewertet im Vergleich mit der ROC-Kurve ohne Tg-Befunde der Patienten mit unklarem Tumorstatus .....	44
Abbildung 3:	ROC-Kurve für TG unter Stimulationsbedingungen .....	46
Abbildung 4:	ROC-Kurven für Tg unter Stimulations- und Suppressionsbedingungen bei denselben Patienten .....	48
Abbildung 5:	Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und T-Stadium	55
Abbildung 6:	Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und T-Stadium	55
Abbildung 7:	Tg unter Suppressionsbedingungen Boxplots für Tumorstatus und N-Stadium	57
Abbildung 8:	Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und N-Stadium	57
Abbildung 9:	Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Tumortyp	59
Abbildung 10:	Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Tumortyp	59
Abbildung 11:	Tg unter Suppressionsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Alter .....	60
Abbildung 12:	Tg unter Stimulationsbedingungen, Boxplots für Tumorstatus und Alter .....	60
Abbildung 13:	Tumorstatus und Altersverteilung der Tg-Werte unter Suppressions- bedingungen .....	62
Abbildung 14:	Tumorstatus und Altersverteilung der Tg-Werte unter Stimulations- bedingungen .....	62



### 13.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Histologische Typen des Schilddrüsenkarzinoms .....	7
Tabelle 2:	TNM nach UICC, 7. Auflage von 2010 .....	12
Tabelle 3:	TNM nach UICC, 6. Auflage 2002 .....	13
Tabelle 4:	TNM nach UICC 5. Auflage 1997, Unterschiede zur Einteilung von 2002 .....	13
Tabelle 5:	Rezidivrisiko-Einteilung durch die European Thyroid Association .....	25
Tabelle 6:	Alter der Patienten bei Erstdiagnose .....	28
Tabelle 7:	Verteilung der Tumortypen.....	28
Tabelle 8:	Beobachtungszeitraum der Patienten .....	29
Tabelle 9:	Erkrankungszeiträume verteilt auf die Geschlechter.....	29
Tabelle 10:	TNM-Stadien verteilt auf die Geschlechter .....	30
Tabelle 11:	Anzahl der Radioiodtherapien nach Tumortyp.....	31
Tabelle 12:	Aktivität je Radioiodtherapie bei den Patienten mit unterschiedlichem Karzinomtyp.....	32
Tabelle 13:	Tumorstatus-Verteilung nach Tumortyp .....	37
Tabelle 14:	Definition der Tg-Befunde zur Erstellung der ROC-Kurven .....	41
Tabelle 15:	relevante Koordinaten der ROC-Kurve für Tg unter Suppressions- bedingungen.....	42
Tabelle 16:	relevante Koordinaten der Kurve „unklar“ als „positiv“ .....	45
Tabelle 17:	relevante Koordinaten der ROC-Kurve „Unklar“ als „Negativ“ .....	45
Tabelle 18:	relevante Koordinaten der ROC-Kurve für Tg unter Stimulations- bedingungen.....	47
Tabelle 19:	relevante Koordinaten der ROC-Kurven für Tg unter Suppressions- und Stimulationsbedingungen bei denselben Patienten .....	48
Tabelle 20:	Charakteristika der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden unter Suppressionsbedingungen zum Zeitpunkt des positiven Befundes in der Bildgebung.....	50
Tabelle 21:	Radioiodtherapien und Gesamtaktivität nach Tumorstatus .....	51
Tabelle 22:	Radioiodtherapien und Gesamtaktivität bei Patienten mit Tg < 0,1 ng/ml und positivem Tumorstatus.....	52
Tabelle 23:	Tumortyp nach Tumorstatus .....	52
Tabelle 24:	Tumortypen der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden .....	53
Tabelle 25:	Alter aller Patienten und der Patienten mit falsch negativen Tg-Befunden .....	53
Tabelle 26:	Schwellenwerte für Tg in der Literatur.....	71

## 13.4 Kodierung der Befunde in der Datenbank

### *Kodierung der Sonografie der Halsregion:*

- -1 nicht durchgeführt,
- 0 ohne pathologischen Befund,
- 2 V.a. Lymphknotenmetastase
- 5 V.a. Lebermetastase
- 6 V.a. Milzmetastase
- 9 sonstige abdominelle Metastase

### *Kodierung der CT und MRT der Halsregion:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 1 Lokalrezidiv
- 2 Lymphknotenmetastase
- 3 Rezidiv und Lymphknotenmetastase
- 7 ossäre Metastase

### *Kodierung der MRT des Mediastinums:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 2 Lymphknotenmetastasen
- 7 ossäre Metastasen
- 8 Lungenmetastasen
- 9 sonstige mediastinale Metastase

### *Kodierung der CT des Thorax:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 2 Lymphknotenmetastasen
- 7 ossäre Metastasen
- 8 Lungenmetastasen
- 9 sonstige intrathorakale Metastase

### *Kodierung der CT und MRT des Abdomens:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 2 Lymphknotenmetastase
- 5 Lebermetastase
- 6 Milzmetastase
- 7 ossäre Metastase
- 9 sonstige abdominelle Metastase

*Kodierung der Ganzkörperszintigraphie, Ganzkörper-PET, Ganzkörper-PET-CT und Ganzkörper-Sestamibiszintigraphie:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 1 Anreicherung in der Schilddrüsenloge
- 2 Lymphknotenmetastase lokal
- 3 mediastinale Metastase
- 7 ossäre Metastase
- 8 pulmonale Metastase
- 9 sonstige Metastase

*Kodierung der Skelettszintigraphie:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 1 HWS-Metastase
- 2 BWS-Metastase
- 3 LWS-Metastase
- 5 ossäre Metastase des Schädels
- 7 ossäre Metastase der Beckens
- 8 ossäre Metastase einer Extremität
- 9 multiple ossäre Metastasen

*Kodierung der FNAC:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 1 Lokalrezidiv
- 2 Lymphknotenmetastase
- 3 nicht konklusiv

*Kodierung der Revisions-Operation:*

- -1 nicht durchgeführt
- 0 ohne pathologischen Befund
- 1 Lokalrezidiv
- 2 Lymphknotenmetastase
- 3 Rezidiv und Lymphknotenmetastase

**Danksagung:**

Mein herzlichster Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Höffken für die Bereitstellung des Themas, die Hilfe bei der Erstellung der Datenbank und die Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit. Besonderen Dank für seine Geduld, die stete Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft, die anregenden Diskussionen und die vielen Wochendenden, die er mir und meiner Dissertation gewidmet hat.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch Frau Dr. Timmesfeld, für die statistische Beratung, das Programmieren des Statistikprogrammes, die stete Ansprechbarkeit und den Fokus für das Wesentliche.

Mein Dank geht auch an die Mitarbeiter der Nuklearmedizin, sowie an Dr. Pfestroff, Dr. Heinis und Dr. Librizzi für die Hilfe bei medizinischen Fachfragen. Vielen Dank auch an Dr. Schurrat und für die Hilfe bei Computerproblemen.

Ich bedanke mich besonders bei Hanna Podewski, Lena Löwenkamp und Michael Haag für das Korrektur lesen und die konstruktive Kritik und bei Christine Schumacher für die Beratung in ähnlicher Lage. Vielen Dank an Michael Lanigan für die Korrektur der englischen Zusammenfassung.

Ich bedanke mich bei meinem Bruder Johannes, meiner Großmutter Gisela und bei meinen Freunden für Liebe und Unterstützung während Prüfungs- und Promotionszeit und in allen Lebenslagen.

Liebsten Dank an Torben Weber für die Hilfe bei Grafik- und Dateiproblemen und das unendliche Verständnis und die Liebe mit der er mir während Studium und Dissertation zur Seite stand.

Meinen Eltern den allerherzlichsten Dank für die Unterstützung während des Studiums, der Dissertation und in meinem gesamten Leben. Danke für alles!

**Meine akademischen Lehrer in Marburg:**

Adamkiewicz, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Behr, Czubayko, Daut, Dettmeyer, Feuser, Gerdes, Grzeschik, Grundmann, Herrmann-Lingen, Hertl, Hilt, Höffken, Jungclas, Kann, Klose, Koert, Koolman, Krieg, Kroll, Lang, Lill, Lohoff, Maier, Mandrek, Martin, Moll, Mueller, Müller-Brüsselbach, Mutters, Oertel, Plant, Renz, Richter, Rothmund, Schäfer, Schmidt, Schrader, Sekundo, Tibesku, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Werner, Werner, Westermann, Wulf.